

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thorinane 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 2000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 20 mg) 0,2 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūktaunīņu glotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thorinane indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskas operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotības risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja no enoksaparīna nātrija sāls uz perorālo antikoagulantu lietošanu” 4.2. apakšpunkta beigās).

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devām pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (3 mg/kg).

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devām gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

- Smagi nieru darbības traucējumi
Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Dozēšanas tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā

Akūta STEMI ārstēšana (pacienti vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devu pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

- Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Thorinane nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

- S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata sā galu jāievada vertikāli ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

- I.v. (*bolus*) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu fizioloģiskā vai glikozes šķīduma, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%) vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī.

○ Sākotnēja 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, izvadiet lieko šķidrumu, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

○ Papildu *bolus* injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/ml (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai ne parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%), vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī), rīkojoties šādi:

ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums pēc	
	30 SVkg (0,3 mg/kg)	atšķaidīšanas līdz	
		galīgajai koncentrācijai	
		300 SV (3 mg)/ml	
[kg]	SV	[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

- Injekcija arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un citiem perorālajiem antikoagulantiem

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā protrombīna laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr viens tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu atbilstīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)*

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/l g) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnās sistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vadā vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu traucējumiem vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- *Vispārīgi*

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

- *HIT anamnēzē (>100 dienu)*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

- *Trombocītu skaita uzraudzība*

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardiķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacientiem jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

- *Asiņošana*

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiska retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- *Laboratoriskās analīzes*

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saturu asinīs pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

- *Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija*

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Zināts par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, lai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

- *Ādas nekroze/ ādas asinsvadu iekaisums*

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

- *Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras*

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

- *Akūts infekciozs endokardīts*

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

- *Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

- *Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

- *Gados vecāki cilvēki*

Lietojot profilaktiskas devas, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitiskas devas, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma,

kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

- *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitisko un profilaktisko devu pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-60 ml/min) nav.

- *Aknu darbības traucējumi*

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Neliela ķermeņa masa*

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktiskas devas (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), jāpārbauda enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Pacienti ar aptaukošanos*

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

- *Hiperkaliēmija*

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

- *Izsekojamība*

LMWH ir lidloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu LMWH izsekojamību, veselības aprūpes speciālistiem ieteicams reģistrēt pacienta dokumentācijā lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

- *Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)*

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas jāpārtrauc lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisku un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulantu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar citsds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Thorinane var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 dziļo vēnu trombozes profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 dziļo vēnu

trombozes profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai lociņu isēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoidas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku. Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT vai PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a	Ļoti bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestinālā asiņošana.

Trombocitopēnija un trombocitoze

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Bieži: Trombocitoze^β Trombocitopēnija Ļoti reti: Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vair nav reģistrētas](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat nolu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Thorinane ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Zāļu viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselīgiem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

- Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, neika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimālās DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālās DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

- Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksi terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≤3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (II vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots divas 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c., enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā.

Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

Dziļo vēnu trombozes ar plaušu emboliju vai bez tās ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionārā apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli

150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	298 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%). Nebija būtiski atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL,

48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētījuma zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. *bolus* injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p < 0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektīvāki raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p < 0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētījuma zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p = 0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīga ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi.

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Ņemot vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.1.1. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteiktās devas, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir zāles, kurām raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundām ilgā i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, tai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos ($\text{KMI } 30\text{--}35\text{ kg/m}^2$) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču ne maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 77% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citu nelabvēlīgu iedarbību, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Subkutāna injekcija

Thorinane nedrīkst sajaukt kopā ar jebkādam citām injekcijām vai infūzijām.

Intravenoza (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

2 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozi atšķaidītas zāles
8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,2 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un zilu polipropilēna virzuļa stieni.

Iepakojumi pa 2 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

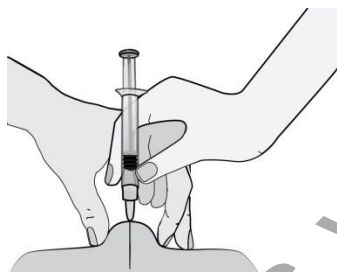


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

**Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai.
Neizmetiet to sadzīves atkritumos.**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thorinane 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 4000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 40 mg) 0,4 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūktīnānu glotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thorinane indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimātiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskas operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotības risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja no enoksaparīna nātrija sāls uz perorālo antikoagulantu lietošanu” 4.2. apakšpunkta beigās).

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devām pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devām gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

- Smagi nieru darbības traucējumi
Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Dozēšanas tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā

Akūta STEMI ārstēšana (pacienti vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devu pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

- Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Thorinane nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

- S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

- I.v. (*bolus*) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu fizioloģiskā vai glikozes šķīduma, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%) vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī.

○ Sākotnēja 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, izvadiet lieko šķidrumu, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

○ Papildu *bolus* injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/ml (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai ne parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%), vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī), rīkojoties šādi:

ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums pēc	
	30 SVkg (0,3 mg/kg)	atšķaidīšanas līdz	
		galīgajai koncentrācijai	
		300 SV (3 mg)/ml	
[kg]	SV	[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

- **Injekcija arteriālajā līnijā**

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un citiem perorālajiem antikoagulantiem

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā rīet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr viens tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu atbilstīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)*

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/l g) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnās sistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vadā vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu traucējumiem vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- *Vispārīgi*

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

- *HIT anamnēzē (>100 dienu)*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

- *Trombocītu skaita uzraudzība*

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardiķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacienti jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

- *Asiņošana*

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiska retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- *Laboratoriskās analīzes*

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saturu asinīs pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

- *Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija*

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Zināts par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematoma pazīmēm vai simptomiem, jāsaņem neatliekama diagnostika un ārstēšana, lai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

- *Ādas nekroze/ ādas asinsvadu iekaisums*

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

- *Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras*

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematoma veidošanās pazīmju.

- *Akūts infekciozs endokardīts*

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

- *Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

- *Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

- *Gados vecāki cilvēki*

Lietojot profilaktiskas devas, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitiskas devas, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma,

kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

- *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitisko un profilaktisko devu pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-60 ml/min) nav.

- *Aknu darbības traucējumi*

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Neliela ķermeņa masa*

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktiskas devas (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Pacienti ar aptaukošanos*

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

- *Hiperkaliēmija*

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

- *Izsekojamība*

LMWH ir lidloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu LMWH izsekojamību, veselības aprūpes speciālistiem ieteicams reģistrēt pacienta dokumentācijā lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

- *Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)*

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas jāpārtrauc lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisku un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulantu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērsu minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar cīnīds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Thorinane var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 dziļo vēnu trombozes profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 dziļo vēnu

trombozes profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. bolus injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai lociņu isēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoidas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku. Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT vai PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a	Ļoti bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestinālā asiņošana.

Trombocitopenija un trombocitoze

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Bieži: Trombocitoze^β Trombocitopēnija Ļoti reti: Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vair nav reģistrētas](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat nolu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Thorinane ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Zāļu viela ir nātrijs sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrijs sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselīgiem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrijs sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrijs sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

- Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrijs sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, neika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrijs sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimālās DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrijs sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrijs sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālās DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrijs sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrijs sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

- Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksi terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 mēnešus lielu nostaigāto attālumu ≤3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (II vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots divas 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c., enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā.

Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

Dziļo vēnu trombozes ar plaušu emboliju vai bez tās ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionāra apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli

150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	298 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%). Nebija būtiski atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL,

48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētījuma zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. *bolus* injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p < 0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektīvāki raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p < 0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētījuma zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p = 0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīga ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Ņemot vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.1.1. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteiktās devas, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir zāles, kurām raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundas ilgā i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, tai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos ($\text{BMI } 30\text{--}35\text{ kg/m}^2$) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču ne maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekorģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 77% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citu nelabvēlīgu iedarbību, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām, pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Subkutāna injekcija

Thorinane nedrīkst sajaukt kopā ar jebkādam citām injekcijām vai infūzijām.

Intravenoza (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

2 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozi atšķaidītas zāles
8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,4 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un dzeltenu polipropilēna virzuļa stieni.

Iepakojumi pa 2 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

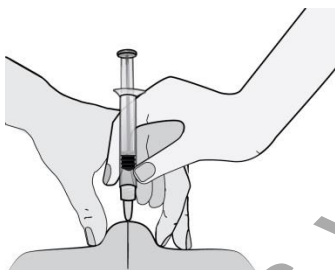


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

**Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai.
Neizmetiet to sadzīves atkritumos.**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thorinane 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 6000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 60 mg) 0,6 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūktīnānu glotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thorinane indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskas operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotības risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja no enoksaparīna nātrija sāls uz perorālo antikoagulantu lietošanu” 4.2. apakšpunkta beigās).

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devām pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (3 mg/kg).

Pediatriiskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriiskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devām gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

- Smagi nieru darbības traucējumi
Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Dozēšanas tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā

Akūta STEMI ārstēšana (pacienti vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devu pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

- Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Thorinane nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

- S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

- I.v. (*bolus*) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu fizioloģiskā vai glikozes šķīduma, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%) vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī.

○ Sākotnēja 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, izvadiet lieko šķidrumu, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

○ Papildu *bolus* injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/ml (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai ne parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%), vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī), rīkojoties šādi:

ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums pēc	
	30 SVkg (0,3 mg/kg)	atšķaidīšanas līdz	
		galīgajai koncentrācijai	
		300 SV (3 mg)/ml	
[kg]	SV	[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

- Injekcija arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un citiem perorālajiem antikoagulantiem

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā protrombīna laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr viens tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu atbilstīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)*

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/l g) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnās sistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vadā vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu traucējumiem vai būtiskiem intraspīnāliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- *Vispārīgi*

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

- *HIT anamnēzē (>100 dienu)*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

- *Trombocītu skaita uzraudzība*

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardiķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacienti jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

- *Asiņošana*

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiska retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- *Laboratoriskās analīzes*

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saturu asinīs pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

- *Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija*

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Zināts par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsāk neatliekama diagnostika un ārstēšana, tai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

- *Ādas nekroze/ ādas asinsvadu iekaisums*

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

- *Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras*

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

- *Akūts infekciozs endokardīts*

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

- *Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

- *Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

- *Gados vecāki cilvēki*

Lietojot profilaktiskas devas, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitiskas devas, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma,

kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

- *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitisko un profilaktisko devu pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-60 ml/min) nav.

- *Aknu darbības traucējumi*

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Neliela ķermeņa masa*

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktiskas devas (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Pacienti ar aptaukošanos*

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos (KMI >30 kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

- *Hiperkaliēmija*

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

- *Izsekojamība*

LMWH ir lidloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu LMWH izsekojamību, veselības aprūpes speciālistiem ieteicams reģistrēt pacienta dokumentācijā lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

- *Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)*

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas jāpārtrauc lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisku un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar cīnīds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Thorinane var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 dziļo vēnu trombozes profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 dziļo vēnu

trombozes profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai lociņu isēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoidas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku. Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT vai PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a	Ļoti bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestinālā asiņošana.

Trombotopēnija un trombocitoze

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Bieži: Trombocitoze^β Trombocitopēnija Ļoti reti: Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vērtējamā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat nolu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Thorinane ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Zāļu viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselīgiem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

- Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, neika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimālās DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālās DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

- Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksi terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≤3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (II vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots divas 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c., enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā.

Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

Dziļo vēnu trombozes ar plaušu emboliju vai bez tās ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionārā apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli

150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	298 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%). Nebija būtiski atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL,

48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētījuma zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. *bolus* injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p < 0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektīvāki raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p < 0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētījuma zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p = 0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīga ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Ņemot vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.1.1. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteiktās devas, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izklijes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir zāles, kurām raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundām ilgā i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, tai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veselīgiem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos ($\text{BMI } 30\text{--}35\text{ kg/m}^2$) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču ne ietekmēja anti-Xa aktivitāti plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadīšanas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 77% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citu nelabvēlīgu iedarbību, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Subkutāna injekcija

Thorinane nedrīkst sajaukt kopā ar jebkādām citām injekcijām vai infūzijām.

Intravenoza (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

2 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozi atšķaidītas zāles
8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,6 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un oranžu polipropilēna virzuļa stieni.

Iepakojumi pa 2 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

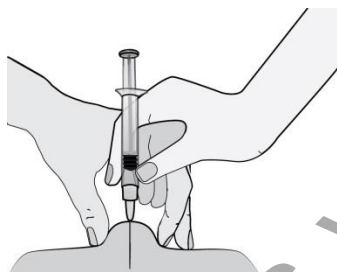


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

**Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai.
Neizmetiet to sadzīves atkritumos.**

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thorinane 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 8000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 80 mg) 0,8 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūkkuņģa un glotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thorinane indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskas operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotības risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja no enoksaparīna nātrija sāls uz perorālo antikoagulantu lietošanu” 4.2. apakšpunkta beigās).

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devām pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg).

Pediatriiskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriiskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devām gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

- Smagi nieru darbības traucējumi
Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss < 15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Dozēšanas tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā

Akūta STEMI ārstēšana (pacienti vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devu pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

- Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Thorinane nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

- S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējama zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

- I.v. (*bolus*) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu fizioloģiskā vai glikozes šķīduma, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%) vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī.

○ Sākotnēja 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, izvadiet lieko šķidrumu, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

○ Papildu *bolus* injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/ml (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai ne parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%), vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī), rīkojoties šādi:

ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums pēc	
	30 SVkg (0,3 mg/kg)	atšķaidīšanas līdz	
		galīgajai koncentrācijai	
		300 SV (3 mg)/ml	
[kg]	SV	[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

- Injekcija arteriālajā līnijā

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un citiem perorālajiem antikoagulantiem

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā rīcēt laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr viens tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu atbilstīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)*

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/l g) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnās sistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vadā vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu traucējumiem vai būtiskiem intraspīnāliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- *Vispārīgi*

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

- *HIT anamnēzē (>100 dienu)*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

- *Trombocītu skaita uzraudzība*

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardiķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacienti jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

- *Asiņošana*

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiska retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- *Laboratoriskās analīzes*

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saturu asinīs pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

- *Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija*

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Zināts par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematomas pazīmēm vai simptomiem, jāsaņem neatliekama diagnostika un ārstēšana, lai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

- *Ādas nekroze/ ādas asinsvadu iekaisums*

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

- *Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras*

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematomas veidošanās pazīmju.

- *Akūts infekciozs endokardīts*

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

- *Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

- *Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

- *Gados vecāki cilvēki*

Lietojot profilaktiskas devas, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitiskas devas, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma,

kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

- *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitisko un profilaktisko devu pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-60 ml/min) nav.

- *Aknu darbības traucējumi*

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Neliela ķermeņa masa*

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktiskas devas (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Pacienti ar aptaukošanos*

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

- *Hiperkaliēmija*

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

- *Izsekojamība*

LMWH ir lidloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu LMWH izsekojamību, veselības aprūpes speciālistiem ieteicams reģistrēt pacienta dokumentācijā lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

- *Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)*

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas jāpārtrauc lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērsu minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar hronisku vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Thorinane var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 dziļo vēnu trombozes profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 dziļo vēnu

trombozes profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai lociņu isēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoidas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku. Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT vai PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a	Ļoti bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestinālā asiņošana.

Trombocitopēnija un trombocitoze

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Ļoti bieži: Trombocitoze^β Bieži: Trombocitopēnija	Retāk: Trombocitopēnija	Bieži: Trombocitoze^β Trombocitopēnija Ļoti reti: Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamajām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vai ziņot?](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat nolu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Thorinane ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Zāļu viela ir nātrija sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrija sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veseliem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrija sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

- Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, neika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimālās DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrija sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrija sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrija sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālās DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrija sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p<0,001). Starp enoksaparīna nātrija sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

- Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksi terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≤3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (II vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots divkāršs 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c., enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā.

Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

Dziļo vēnu trombozes ar plaušu emboliju vai bez tās ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionārā apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli

150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sāktas enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	298 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēti, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%). Nebija būtiski atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL,

48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētījuma zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. *bolus* injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p < 0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektīvāki raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p < 0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētījuma zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p = 0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi.

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Ņemot vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.1.1. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteiktās devas, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir zāles, kurām raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundām ilgā i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, tai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veselīgiem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos ($\text{BMI } 30\text{--}35\text{ kg/m}^2$) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču neiekasimāli anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadīšanas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 77% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citu nelabvēlīgu iedarbību, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Subkutāna injekcija

Thorinane nedrīkst sajaukt kopā ar jebkādam citām injekcijām vai infūzijām.

Intravenoza (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

2 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozi atšķaidītas zāles
8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,8 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un sarkanu polipropilēna virzuļa stieni.

Iepakojumi pa 2 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

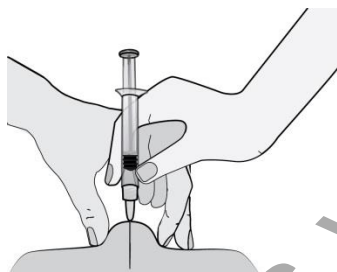


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

**Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai.
Neizmetiet to sadzīves atkritumos.**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thorinane 10 000 SV (100 mg)/1,0 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 000 SV/ml (100 mg/ml) šķīdums injekcijām

Katra pilnšļirce satur enoksaparīna nātrija sāli (*enoxaparinum natricum*) ar 10 000 SV anti-Xa aktivitātes (atbilst 100 mg) 1,0 ml ūdens injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Enoksaparīna nātrija sāls ir bioloģiskas izcelsmes viela, ko iegūst no cūktaunīnu glotādas iegūta heparīna benzilestera sārmainās depolimerizācijas ceļā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thorinane indicēts pieaugušajiem:

- Venozas trombembolijas profilaksei vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem veic ortopēdiskas vai vispārējas ķirurģiskās operācijas, tai skaitā ļaundabīgo audzēju ķirurģiskās operācijas.
- Venozas trombembolijas profilaksei terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību (piem., akūtu sirds mazspēju, elpošanas nepietiekamību, smagām infekcijām vai reimatiskām slimībām) un ierobežotām pārvietošanās spējām, kuriem ir palielināts venozas trombembolijas risks.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai, izņemot PE, kad varētu būt nepieciešama trombolītiska terapija vai ķirurģiska ārstēšana.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.
- Akūts koronārais sindroms:
 - nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (*Non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ārstēšanai kombinācijā ar perorāli lietojamu acetilsalicilskābi;
 - akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ārstēšanai, tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska funkciju regulācija, vai sekojošas perkutānas koronārās intervences (PCI) gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Venozas trombembolijas profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem

Individuālo trombembolijas risku pacientiem var noteikt, izmantojot validētu riska stratificēšanas modeli.

- Pacientiem ar vidēju trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 2000 SV (20 mg) vienu reizi dienā subkutānas (s.c.) injekcijas veidā. Vidēja riska ķirurģisku operāciju gadījumā pierādīts, ka pirmsoperācijas periodā sāka enoksaparīna nātrija sāls lietošana (2 stundas pirms ķirurģiskas operācijas) 2000 SV (20 mg) devā ir efektīva un droša. Vidēja riska pacientiem enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina vismaz 7-10 dienas neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Profilakse jāturpina, līdz pacientam vairs nav būtiski samazināts kustīgums.
- Pacientiem ar augstu trombembolijas risku ieteicamā enoksaparīna nātrija sāls deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā; terapiju vēlams sākt 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas. Ja enoksaparīna nātrija sāls profilaktisku lietošanu nepieciešams sākt agrāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas (piem., augsta riska grupas pacientiem, kuri gaida uz plānveida ortopēdisku ķirurģisko operāciju), pēdējā injekcija jāievada ne vēlāk kā 12 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, un šo zāļu lietošana jāatsāk 12 stundas pēc operācijas.
 - Pacientiem, kuriem veic apjomīgas ortopēdiskas ķirurģiskas operācijas, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 5 nedēļu garumā.
 - Pacientiem ar augstu venozas trombembolijas (VTE) risku, kuriem veic vēdera dobuma vai iegurņa ķirurģisku operāciju ļaundabīga audzēja dēļ, ieteicama ilgāka tromboprofilakse līdz 4 nedēļu garumā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem

Enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 4000 SV (40 mg) vienu reizi dienā s.c. injekcijas veidā. Enoksaparīna nātrija sāls lietošanu ordinē vismaz uz 6 līdz 14 dienām neatkarīgi no atveseļošanās statusa (piem., kustīguma). Ieguvums no ārstēšanas, kuras ilgums pārsniedz 14 dienas, nav pierādīts.

DzVT un PE ārstēšana

Enoksaparīna nātrija sāli var ievadīt s.c., vai nu vienu reizi dienā injicējot 150 SV/kg (1,5 mg/kg), vai divas reizes dienā injicējot pa 100 SV/kg (1 mg/kg).

Shēma jāizvēlas ārstam, pamatojoties uz individuālu novērtējumu un ņemot vērā arī trombembolijas riska un asiņošanas riska novērtējumu. Shēma, kad lieto 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienu reizi dienā, jāizmanto pacientiem bez komplikācijām un ar zemu VTE atkārtotības risku. Shēma, kad lieto 100 SV/kg (1 mg/kg) divas reizes dienā, jāizmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem, kuriem ir aptaukošanās, simptomātiska PE, vēzis, atkārtota VTE vai proksimāla (*vena iliaca*) tromboze.

Ārstēšanu ar enoksaparīna nātrija sāli ordinē vidēji uz 10 dienām. Kad tas ir atbilstoši, jāsāk perorālo antikoagulantu terapija (skatīt “Pāreja no enoksaparīna nātrija sāls uz perorālo antikoagulantu lietošanu” 4.2. apakšpunkta beigās).

Trombu veidošanās profilakse hemodialīzes laikā

Ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls.

Pacientiem ar augstu asiņošanas risku deva jāsamazina līdz 50 SV/kg (0,5 mg/kg), ja ir pieeja diviem asinsvadiem, vai līdz 75 SV/kg (0,75 mg/kg), ja ir pieeja vienam asinsvadam.

Hemodialīzes laikā enoksaparīna nātrija sāls jāievada arteriālās līnijas kontūrā dialīzes sesijas sākumā. Šādai devai parasti ir pietiekams efekts 4 stundu sesijai, tomēr, ja konstatē fibrīna gredzenus, piemēram, pēc ilgākas sesijas nekā parasti, var lietot papildu devu no 50 SV līdz 100 SV/kg (no 0,5 līdz 1 mg/kg).

Dati par pacientiem, kuriem enoksaparīna nātrija sāli lieto profilaksei vai ārstēšanai un hemodialīzes sesiju laikā, nav pieejami.

Akūts koronārais sindroms: nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana un akūta STEMI ārstēšana

- Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c. injekcijas veidā kombinācijā ar antiagregantu. Terapijas ilgumam jābūt vismaz 2 dienas, un tā jāturpina, līdz klīniskais stāvoklis stabilizējies. Parasti ārstēšanas ilgums ir no 2 līdz 8 dienām. Neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas visiem pacientiem, kuriem nav kontrindikāciju, ieteicams lietot acetilsalicilskābi sākotnējā perorālajā piesātinošajā devā 150–300 mg (pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši acetilsalicilskābi) un uzturošajā devā 75–325 mg dienā ilgtermiņā.
- Akūta STEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāls ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza (i.v.) bolus deva 3000 SV (30 mg) plus 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. deva, pēc tam ik pēc 12 stundām s.c. ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg; katrā no pirmajām divām s.c. devām maksimāli 10 000 SV (100 mg)). Ja vien nav kontrindikāciju, vienlaicīgi jālieto atbilstoša antiagregantu terapija, piemēram, acetilsalicilskābe perorāli (no 75 mg līdz 325 mg vienu reizi dienā). Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 8 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk. Lietojot kopā ar trombolītisku līdzekli (fibrīnspecifisku vai ne-fibrīnspecifisku), enoksaparīna nātrija sāls jālieto 15 minūtes pirms un 30 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas sākuma.
 - Informāciju par devām pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, skatīt sadaļā “Gados vecāki cilvēki”.
 - Ja pacientiem, kuriem veic PKI, pēdējā s.c. enoksaparīna nātrija sāls deva ievadīta mazāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, papildu devas nav nepieciešamas. Ja pēdējā s.c. deva ievadīta vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas, jāievada enoksaparīna nātrija sāls i.v. bolus deva 30 SV/kg (3 mg/kg).

Pediatriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Nevienas indikācijas gadījumā, izņemot STEMI, gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāsamazina, ja vien nav nieru darbības traucējumu (skatīt tālāk “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktu). Akūta STEMI ārstēšanai gados vecākiem pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma nedrīkst izmantot sākotnējo i.v. bolus devu. Jāsāk ar 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām (maksimāli 75 SV (75 mg) katrā no tikai pirmajām divām s.c. devām, pēc tam pārējās lietošanas reizēs lietojot pa 75 SV/kg (0,75 mg/kg) s.c.). Informāciju par devām gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt turpmāk zem virsraksta “Nieru darbības traucējumi” un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

- Smagi nieru darbības traucējumi
Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Dozēšanas tabula pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [15–30] ml/min):

Indikācija	Dozēšanas shēma
Venozas trombembolijas profilakse	2000 SV (20 mg) s.c. reizi dienā
DzVT un PE ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā
Nestabils stenokardijas un NSTEMI ārstēšana	100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. reizi dienā

Akūta STEMI ārstēšana (pacienti vecumā līdz 75 gadiem)	1 x 3000 SV (30 mg) i.v. <i>bolus</i> injekcija plus 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām
Akūta STEMI ārstēšana (pacienti pēc 75 gadu vecuma)	Bez sākotnējas i.v. <i>bolus</i> injekcijas, 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. un tad 100 SV/kg (1 mg/kg) ķermeņa masas s.c. ik pēc 24 stundām

Ieteicamie devu pielāgojumi neattiecas uz hemodialīzes indikāciju.

- Vidēji smagi un viegli nieru darbības traucējumi

Lai gan nav ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min), ieteicama rūpīga klīniska novērošana.

Lietošanas veids

Thorinane nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Venozas trombembolijas profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas, DzVT un PE ārstēšanai, nestabilas stenokardijas un NSTEMI ārstēšanai enoksaparīna nātrija sāļi jāievada s.c. injekciju veidā.

- Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.
- Trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā ieteicams ievadīt, izmantojot dialīzes kontūra arteriālo līniju.

Vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļirce ir gatava tūlītējai lietošanai.

Izmantojot ampulas vai vairākdevu flakonus, ieteicams izmantot tuberkulīna vai ekvivalentu šļirci, lai nodrošinātu atbilstoša zāļu tilpuma paņemšanu.

- S.c. injekcijas tehnika

Injekciju vēlams veikt, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Enoksaparīna nātrija sāļi ievada dziļas s.c. injekcijas veidā.

Izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirci nedrīkst izspiest gaisa pūslīti, lai izvairītos no zāļu zuduma. Ja, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, jāpielāgo injicējamais zāļu daudzums, jāizmanto graduētās pilnšļirci, lai sasniegtu vajadzīgo tilpumu, pirms injekcijas likvidējot lieko daudzumu. Lūdzam ņemt vērā, ka dažos gadījumos precīza deva nav iespējama šļirci mēriedaļu dēļ, un tādā gadījumā tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Zāles pārmaiņus jāievada anterolaterāli vai posterolaterāli vēdera sienā kreisajā un labajā pusē.

Adata visā garumā vertikāli jāievada ādas krokā, kas tiek saudzīgi turēta starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ādas kroku nedrīkst atlaist, kamēr injekcija nav pabeigta. Pēc ievadīšanas injekcijas vietu nedrīkst berzēt.

Piezīme par pilnšļircēm ar automātisko drošības sistēmu: injekcijas beigās sāk darboties drošības sistēma (skatīt norādījumus 6.6. apakšpunktā).

Ja pacients zāles ievada patstāvīgi, viņam jāievēro instrukcijas, kas sniegtas šo zāļu iepakojumam pievienotajā pacientiem paredzētajā lietošanas instrukcijā.

- I.v. (*bolus*) injekcija (tikai akūta STEMI indikācijai)

Akūta STEMI gadījumā ārstēšanu sāk ar vienu i.v. *bolus* injekciju, kurai nekavējoties seko s.c. injekcija.

I.v. injekcijai var izmantot vai nu vairākdevu flakonu, vai pilnšļirci.

Enoksaparīna nātrija sāls jāievada caur i.v. līniju. To nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm. Lai izvairītos no enoksaparīna nātrija sāls iespējamās sajaukšanas ar citām zālēm, i.v. pieeja pirms un pēc enoksaparīna nātrija sāls i.v. *bolus* ievadīšanas jāizskalo ar pietiekamu daudzumu fizioloģiskā vai glikozes šķīduma, lai attīrītu zāļu ievadīšanas pieslēgvietu. Enoksaparīna nātrija sāli drīkst droši ievadīt kopā ar parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%) vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī.

○ Sākotnēja 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcija

Sākotnējai 3000 SV (30 mg) *bolus* injekcijai, izmantojot graduētu enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, izvadiet lieko šķidrumu, lai šļircē paliktu tikai 3000 SV (30 mg). 3000 SV (30 mg) devu tad var ievadīt tieši i.v. līnijā.

○ Papildu *bolus* injekcija PCI gadījumā, kad pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas

Pacientiem, kuriem veic PCI, jāievada papildu i.v. *bolus* deva 30 SV/kg (0,3 mg/kg), ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Lai precīzi injicētu nelielu šķidruma tilpumu, zāles ieteicams atšķaidīt līdz 300 SV/ml (3 mg/ml).

Lai iegūtu šķīdumu ar koncentrāciju 300 SV/ml (3 mg/ml), izmantojot 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirci, ieteicams lietot 50 ml infūziju maisu (t.i., izmantojot vai ne parastu fizioloģisko šķīdumu (0,9%), vai 5% glikozes šķīdumu ūdenī), rīkojoties šādi:

ar šļirci paņemiet no infūziju maisa 30 ml un likvidējiet šo šķidrumu. Pie maisā atlikušajiem 20 ml injicējiet visu 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls pilnšļirces saturu. Uzmanīgi sajauciet maisa saturu. Paņemiet ar šļirci nepieciešamo atšķaidītā šķīduma daudzumu ievadīšanai i.v. līnijā.

Pēc atšķaidīšanas injicējamo tilpumu var aprēķināt, izmantojot formulu [atšķaidītā šķīduma tilpums (ml) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 0,1] vai izmantojot tālāk doto tabulu. Atšķaidījumu ieteicams sagatavot tieši pirms lietošanas.

Caur i.v. līniju injicējamais tilpums pēc atšķaidīšanas ar koncentrāciju 300 SV (3 mg)/ml

Ķermeņa masa	Nepieciešamā deva	Injicējamais tilpums pēc	
	30 SVkg (0,3 mg/kg)	atšķaidīšanas līdz	
		galīgajai koncentrācijai	
		300 SV (3 mg)/ml	
[kg]	SV	[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

- **Injekcija arteriālajā līnijā**

Zāles ievada caur dialīzes kontūra arteriālo līniju trombu veidošanās profilaksei ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un citiem perorālajiem antikoagulantiem

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Klīniskā novērošana un laboratoriskie izmeklējumi [protrombīna laiks, ko izsaka kā starptautisko standartizēto koeficientu (INR)] jāintensificē, lai monitorētu KVA efektu.

Tā kā rīet laiks, pirms tiek sasniegts KVA maksimālais efekts, enoksaparīna nātrija sāls terapija jāturpina, lietojot konstantu devu, kamēr viens tas ir nepieciešams, lai INR divās secīgās pārbaudēs paliktu atbilstīgajai indikācijai vēlamajā terapeitiskajā diapazonā.

Pacientiem, kuri lieto KVA, KVA lietošana jāpārtrauc, un pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jālieto, kad INR vērtība ir nokritusies zem terapeitiskā diapazona.

- *Pāreja starp enoksaparīna nātrija sāli un tiešas darbības perorālajiem antikoagulantiem (direct oral anticoagulants, DOAC)*

Pacientiem, kuri lieto enoksaparīna nātrija sāli, enoksaparīna nātrija sāls lietošana jāpārtrauc un jāsāk lietot DOAC 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jālieto nākamā plānotā enoksaparīna nātrija sāls deva, vai saskaņā ar DOAC lietošanas norādījumiem.

Pacientiem, kuri lieto DOAC, pirmā enoksaparīna nātrija sāls deva jāievada laikā, kad būtu jālieto nākamā DOAC deva.

Lietošana spinālās/epidurālās anestēzijas vai lumbālās punkcijas apstākļos

Ja ārsts pieņem lēmumu veikt antikoagulāciju epidurālās vai spinālās anestēzijas vai analgēzijas vai lumbālās punkcijas kontekstā, neiraksiālu hematomu riska dēļ nepieciešama rūpīga neiroloģiskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- *Profilaktiskās devās*

Starp pēdējo profilaktiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 12 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara.

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida vismaz 12 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 24 stundām.

Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) lietošanas sākšana 2 stundu laikā pirms operācijas nav savietojama ar neiraksiālu anestēziju.

- *Terapeitiskās devās*

Starp pēdējo terapeitiskas enoksaparīna nātrija sāls devas injekciju un adatas vai katetra ievietošanu jāievēro vismaz 24 stundu starplaiks, kurā dūrienus neizdara (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Līdzīgi, arī nepārtrauktas ievadīšanas gadījumā pirms katetra izņemšanas jānogaida 24 stundas.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15-30 ml/min, jāapsver iespēja dubultot laiku līdz dūrienam vai katetra ievietošanai vai izņemšanai līdz vismaz 48 stundām.

Pacienti, kuriem šīs zāles lieto divreiz dienā (t.i., 75 SV/kg (0,75 mg/l g) divreiz dienā vai 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā), jāizlaiž enoksaparīna nātrija sāls otrā deva, lai tiktu nodrošināts pietiekams laiks pirms katetra ievietošanas vai izņemšanas.

Šajos laika punktos joprojām ir nosakāma anti-Xa koncentrācija, un šāda nogaidīšana negarantē izvairīšanos no neiraksiālas hematomas.

Līdzīgi jāapsver iespēja nelietot enoksaparīna nātrija sāli vismaz 4 stundas pēc spinālās vai epidurālās punkcijas vai pēc katetra izņemšanas. Nogaidīšanai jābūt balstītai uz ieguvuma un riska novērtējumu, ņemot vērā gan trombozes risku, gan asiņošanas risku procedūras un pacienta riska faktoru kontekstā.

4.3. Kontrindikācijas

Enoksaparīna nātrija sāls ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret enoksaparīna nātrija sāli, heparīnu vai tā atvasinājumiem, tai skaitā citiem mazmolekulārajiem heparīniem (*low molecular weight heparins*, LMWH), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar anamnēzē esošu imūnās sistēmas mediētu heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošu antivielu klātbūtni (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- ar aktīvu klīniski nozīmīgu asiņošanu un stāvokļiem ar augstu asiņošanas risku, tai skaitā nesen pārciestu hemorāģisku insultu, gastrointestinālu čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesen pārciestu galvas smadzeņu, spinālu vai oftalmoloģisku operāciju, apstiprinātu barības vadā vēnu varikozu vai aizdomām par to, arteriovenozām patoloģijām, asinsvadu traucējumiem vai būtiskiem intraspināliem vai intracerebrāliem asinsvadu bojājumiem;
- kuriem veic spinālu vai epidurālu anestēziju, vai lokāli-reģionālu anestēziju, kad iepriekšējo 24 stundu laikā terapijā izmantots enoksaparīna nātrija sāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- *Vispārīgi*

Enoksaparīna nātrija sāli nedrīkst aizstāt (vienību pret vienību) ar citiem LMWH un otrādi. Šīm zālēm ir atšķirīgs ražošanas process, molmasa, specifiskā anti-Xa un anti-IIa aktivitāte, vienības, devas un klīniskā efektivitāte un drošums. Tas izraisa farmakokinētikas un ar to saistītās bioloģiskās aktivitātes (piemēram, antitrombīna aktivitātes un mijiedarbības ar trombocītiem) atšķirības. Tādēļ nepieciešama īpaša vērība un norādījumu ievērošana par katru konkrēto zāļu lietošanu.

- *HIT anamnēzē (>100 dienu)*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 100 dienu laikā ir imūnsistēmas mediēta HIT, vai cirkulējošu antivielu klātbūtnē, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cirkulējošas antivielas var saglabāties vairākus gadus.

Enoksaparīna nātrija sāls īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē (>100 dienu) ir heparīna inducēta trombocitopēnija bez cirkulējošām antivielām. Lēmums lietot enoksaparīna nātrija sāli tādā gadījumā pieņemams tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas un pēc tam, kad izvērtētas iespējas izmantot alternatīvu terapiju bez heparīna (piemēram, danaparoīda nātrija sāli vai lepirudīnu).

- *Trombocītu skaita uzraudzība*

Antivielu mediētas HIT risks pastāv, arī lietojot LMWH. Ja rodas trombocitopēnija, tas parasti notiek laikā starp 5. un 21. dienu pēc enoksaparīna nātrija sāls terapijas uzsākšanas.

Lielāks HIT risks ir pacientiem pēc ķirurģiskām operācijām, galvenokārt pēc kardiķirurģiskām operācijām, un pacientiem, kuriem ir vēzis.

Tādēļ pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas sākšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt trombocītu skaitu.

Ja ir klīniski simptomi, kas liecina par HIT (jebkāda jauna arteriālas un/vai venozas trombembolijas epizode, jebkāds sāpīgs ādas bojājums injekcijas vietā, jebkādas alerģiskas vai anafilaktoīdas reakcijas uz ārstēšanu), jānosaka trombocītu skaits. Pacienti jābūt informētiem, ka var rasties šādi simptomi un ka tādā gadījumā viņiem jāinformē primārās aprūpes ārsts.

Praksē, ja novēro un apstiprina nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (par 30 līdz 50% no sākotnējās vērtības), enoksaparīna nātrija sāls lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāsāk lietot cita antikoagulanta terapija, kas nav heparīns.

- *Asiņošana*

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, iespējama asiņošana jebkurā vietā. Ja rodas asiņošana, jānosaka asiņošanas vieta un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Enoksaparīna nātrija sāls, tāpat kā jebkura cita antikoagulanta terapija, piesardzīgi jālieto, ja ir palielināta asiņošanas iespējamība, piemēram, šādos gadījumos:

- hemostāzes traucējumi;
- peptiska čūla anamnēzē;
- nesen pārciests išēmisks insults;
- smaga arteriālā hipertensija;
- nesen pārciesta diabētiska retinopātija;
- neiroloģiska vai oftalmoloģiska operācija;
- lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- *Laboratoriskās analīzes*

Lietojot devas, kas paredzētas venozas trombembolijas profilaksei, enoksaparīna nātrija sāls būtiski neietekmē asiņošanas laiku un vispārējos asinsreces testus, kā arī trombocītu agregāciju vai fibrinogēna saturu asinīs pie trombocītiem.

Lietojot lielākas devas, var palielināties aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTL) un aktivētais recēšanas laiks (ARL). aPTL un ARL palielināšanās lineāri nekorelē ar pieaugošo enoksaparīna nātrija sāls antitrombotisko aktivitāti, tāpēc tie nav piemēroti un droši raksturlielumi enoksaparīna nātrija sāls aktivitātes kontrolei.

- *Spinālā/epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija*

24 stundu laikā pēc terapeitisku enoksaparīna nātrija sāls devu lietošanas nedrīkst veikt spinālo/epidurālo anestēziju vai lumbālo punkciju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Zināts par neiraksiālas hematomas gadījumiem, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar spinālo/epidurālo anestēziju vai spinālas punkcijas procedūrām, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša vai paliekoša paralīze. Lietojot enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā vai mazākā devā, šie notikumi ir reti. Lielāks šādu notikumu risks ir tad, ja pēcoperācijas periodā izmanto epidurālus ilgkatetrus, vienlaicīgi lieto vēl citas zāles, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), ja veic traumatisku vai atkārtotu epidurālu vai spinālu punkciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir mugurkaula ķirurģiskā operācija vai mugurkaula deformācija.

Lai mazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas rodas, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienlaicīgi ar epidurālo vai spinālo anestēziju/analģēziju, jāņem vērā enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskās īpašības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Epidurālā katetra ievietošanu vai izņemšanu vai lumbālo punkciju vislabāk veikt tad, kad enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta efekts ir zems, tomēr precīzs laiks, kādā katram pacientam tiek sasniegts pietiekams zems antikoagulanta efekts, nav zināms. Uz pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 15 līdz 30 ml minūtē, attiecināmi papildu apsvērumi, jo viņiem enoksaparīna nātrija sāls no organisma izvadās lēnāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ārsts izlemj lietot antikoagulantu epidurālās vai spinālās anestēzijas/analģēzijas vai lumbālās punkcijas laikā, nepieciešama bieža uzraudzība, lai konstatētu jebkādas neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus, piemēram, sāpes muguras viduslīnijā, jušanas un kustību traucējumus (apakšējo ekstremitāšu nejutīgums vai vājums), zarnu un/vai urīnpūšļa disfunkcija. Pacienti jābrīdina, ka nekavējoties jāziņo par jebkuru no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par spinālas hematoma pazīmēm vai simptomiem, jāsaņem neatliekama diagnostika un ārstēšana, lai skaitā jāapsver muguras smadzeņu dekompresija, lai gan šāda ārstēšana var nenovērst vai nekoriģēt neiroloģiskas sekas.

- *Ādas nekroze/ ādas asinsvadu iekaisums*

Saistībā ar LMWH lietošanu ir ziņots par ādas nekrozi un ādas asinsvadu iekaisumu, un tādā gadījumā šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

- *Perkutānas koronārās revaskularizācijas procedūras*

Lai mazinātu asiņošanas risku pēc manipulācijām ar asinsvadiem nestabilas stenokardijas, NSTEMI un akūta STEMI ārstēšanas laikā, precīzi jāievēro ieteiktie intervāli starp enoksaparīna nātrija sāls injicētajām devām. Pēc PCI ir svarīgi panākt hemostāzi punkcijas vietā. Ja izmanto noslēgšanas ierīci, slūžu var izņemt nekavējoties. Ja izmanto manuālu kompresijas metodi, slūžu var izņemt 6 stundas pēc pēdējās i.v. vai s.c. enoksaparīna nātrija sāls injekcijas. Ja ārstēšana ar enoksaparīna nātrija sāli jāturpina, nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 līdz 8 stundas pēc slūžas izņemšanas. Jāvēro, vai procedūras vietā nav asiņošanas vai hematoma veidošanās pazīmju.

- *Akūts infekciozs endokardīts*

Cerebrālas asiņošanas riska dēļ heparīnu parasti neiesaka lietot pacientiem ar akūtu infekciozu endokardītu. Ja tā lietošana uzskatāma par absolūti nepieciešamu, lēmums jāpieņem tikai pēc rūpīgas individuālas ieguvuma un riska izvērtēšanas.

- *Mehāniskas sirds vārstuļu protēzes*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Ziņots par atsevišķiem sirds vārstuļu protēžu trombozes gadījumiem pacientiem ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Šo gadījumu izvērtēšanu ierobežo jaucējfaktori, tai skaitā blakusslimības, un nepietiekami klīniskie dati. Dažos no šiem gadījumiem tromboze radās grūtniecēm, un tā bija par iemeslu mātes un augļa nāvei.

- *Grūtnieces ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm*

Enoksaparīna nātrija sāls lietošana trombu veidošanās profilaksei grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm nav atbilstoši pētīta. Klīniskajā pētījumā grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā) trombembolijas riska mazināšanai, 2 no 8 sievietēm izveidojās trombi, kas izraisīja vārstuļa blokādi un mātes un augļa nāvi. Ir saņemti atsevišķi pēcreģistrācijas ziņojumi par vārstuļu trombozi grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm, kuras lietoja enoksaparīna nātrija sāli trombu veidošanās profilaksei. Grūtniecēm ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm var būt lielāks trombembolijas risks.

- *Gados vecāki cilvēki*

Lietojot profilaktiskas devas, gados vecākiem cilvēkiem nav novērota palielināta nosliece uz asiņošanu. Lietojot terapeitiskas devas, gados vecākiem pacientiem (īpaši pacientiem no astoņdesmit gadu vecuma) var būt palielināts asiņošanas komplikāciju risks. Pacientiem pēc 75 gadu vecuma,

kuriem ārstē STEMI, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, un var apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

- *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās enoksaparīna nātrija sāls ietekme, kas palielina asiņošanas risku. Šiem pacientiem ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, un var apsvērt bioloģisku uzraudzību, veicot anti-Xa aktivitātes mērījumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Enoksaparīna nātrija sāli nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 ml/min), jo trūkst datu par šo populāciju, atskaitot par trombu veidošanās profilaksi ekstrakorporālā asinsritē hemodialīzes laikā.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) ieteicama terapeitisko un profilaktisko devu pielāgošana, jo ir būtiski palielināta enoksaparīna nātrija sāls ietekme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumu par devu pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-50 ml/min) vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-60 ml/min) nav.

- *Aknu darbības traucējumi*

Palielinātas asiņošanas iespējamības dēļ enoksaparīna nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana, pamatojoties uz anti-Xa līmeņa uzraudzību, pacientiem ar aknu cirozi nav uzticama un netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Neliela ķermeņa masa*

Sievietēm ar nelielu ķermeņa masu (<45 kg) un vīriešiem ar nelielu ķermeņa masu (<57 kg), lietojot profilaktiskas devas (nekoriģējot atbilstoši ķermeņa masai), novērota enoksaparīna nātrija sāls ietekmes pastiprināšanās, kas var radīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc šādiem pacientiem ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Pacienti ar aptaukošanos*

Pacientiem ar aptaukošanos ir lielāks trombembolijas risks. Profilaktisku devu drošums un efektivitāte pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} >30$ kg/m²) nav pilnībā noteikta, un nav vienprātības par devu pielāgošanu. Rūpīgi jāvēro, vai šādiem pacientiem nerodas trombembolijas pazīmes un simptomi.

- *Hiperkaliēmija*

Heparīni var nomākt aldosterona sekrēciju virsnierēs, izraisot hiperkaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar cukura diabētu, hronisku nieru mazspēju vai esošu metabolisku acidozi, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, par kurām zināms, ka tās palielina kālija daudzumu organismā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Regulāri jānosaka kālija koncentrācija plazmā, it īpaši riska grupas pacientiem.

- *Izsekojamība*

LMWH ir lidloģiskas izcelsmes zāles. Lai uzlabotu LMWH izsekojamību, veselības aprūpes speciālistiem ieteicams reģistrēt pacienta dokumentācijā lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

- *Zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu)*

Pirms enoksaparīna nātrija sāls terapijas jāpārtrauc lietot dažus līdzekļus, kas ietekmē hemostāzi, ja vien tie nav absolūti indicēti. Ja kombinācija ir indicēta, enoksaparīna nātrija sāls jālieto, nepieciešamības gadījumā nodrošinot rūpīgu klīnisko un laboratorisko uzraudzību. Tādas zāles ir, piemēram:

- sistēmiski salicilāti, acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās un NPL, tai skaitā ketorolaks;
- citi trombolītiskie līdzekļi (piemēram, alteplāze, reteplāze, streptokināze, tenekteplāze, urokināze) un antikoagulanti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Šādas zāles vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli var lietot, ievērojot piesardzību:

- *Citas hemostāzi ietekmējošas zāles, piemēram:*
 - trombocītu agregācijas inhibitori, arī acetilsalicilskābe antiagreganta devā (kardioprotekcijai), klopidoģrels, tiklopidīns un glikoproteīna IIb/IIIa antagonisti, kas indicēti akūta koronārā sindroma ārstēšanai, – asiņošanas riska dēļ;
 - dekstrāns 40;
 - sistēmiskie glikokortikosteroīdi.
- *Zāles, kuras paaugstina kālija līmeni*

Zāles, kas paaugstina kālija līmeni serumā, drīkst lietot vienlaicīgi ar enoksaparīna nātrija sāli, ja vien tiek nodrošināta rūpīga klīniskā un laboratoriskā uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Cilvēkiem nav pierādīts, ka enoksaparīns šķērsotu placentāro barjeru otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā. Informācija par pirmo trimestri nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem fetotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav konstatētas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka placentu enoksaparīns šķērso minimāli. Enoksaparīna nātrija sāli grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ārsts to uzskata par viennozīmīgi nepieciešamu.

Rūpīgi jāvēro, vai grūtniecēm, kuras lieto enoksaparīna nātrija sāli, nerodas asiņošana vai pārmērīga antikoagulācija, un viņas jābrīdina par asiņošanas risku. Kopumā dati liecina, ka nav pierādīts palielināts asiņošanas, trombocitopēnijas vai osteoporozes risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, izņemot risku grūtniecēm ar cīnīds vārstuļu protēzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ir plānota epidurālā anestēzija, pirms tās ieteicams atteikties no ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nemainīts enoksaparīns cilvēkam izdalās krūts pienā. Žurkām laktācijas periodā enoksaparīns vai tā metabolīti pienā nonāk ļoti nelielā daudzumā.

Enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir maz ticama. Thorinane var lietot laktācijas periodā.

Fertilitāte

Klīnisku datu par enoksaparīna nātrija sāls ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enoksaparīna nātrija sāls neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enoksaparīna nātrija sāls vērtēts vairāk kā 15 000 pacientu, kuri lietojuši enoksaparīna nātrija sāli klīniskajos pētījumos. Tie ietvēra 1776 dziļo vēnu trombozes profilakses gadījumus pēc oetopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku, 1169 dziļo vēnu

trombozes profilakses gadījumus pacientiem ar akūtu slimību un smagiem kustību ierobežojumiem, 559 dziļo vēnu trombozes ārstēšanas gadījumus ar PE vai bez tās, 1578 nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanas gadījumus un 10 176 akūta STEMI ārstēšanas gadījumus.

Enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma šajos klīniskajos pētījumos bija atkarīga no indikācijām. Enoksaparīna nātrija sāls deva dziļo vēnu trombozes profilaksei pēc ķirurģiskas operācijas vai akūti slimiem pacientiem ar ierobežotu kustību spēju bija 4000 SV (40 mg) s.c. vienreiz dienā. Ārstējot DzVT ar PE vai bez tās, enoksaparīna nātrija sāls deva pacientiem, kuriem to lietoja, bija vai nu 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām vai 150 SV/kg (1,5 mg/kg) s.c. deva vienreiz dienā. Klīniskajos pētījumos par nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez Q zoba ārstēšanu deva bija 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, bet klīniskajā pētījumā par akūta STEMI ārstēšanu enoksaparīna nātrija sāls ievadīšanas shēma bija 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc tam lietojot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām.

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības bija asiņošana, trombocitopēnija un trombocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Citas klīniskajos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar * apzīmētas pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības).

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: asiņošana, hemorāģiska anēmija*, trombocitopēnija, trombocitoze
- Reti: eozinofīlija*
- Reti: imūnalerģiskas trombocitopēnijas ar trombozi gadījumi; dažos no tiem kā trombozes komplikācija bija orgānu infarkts vai lociņu isēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas traucējumi

- Bieži: alerģiska reakcija
- Reti: anafilaktiskas/anafilaktoidas reakcijas, tai skaitā šoks*

Nervu sistēmas traucējumi

- Bieži: galvassāpes*

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Reti: spināla hematoma* (vai neiraksiāla hematoma). Šo reakciju rezultātā radušies dažādas pakāpes neiroloģiski bojājumi, tai skaitā ilgstoša vai paliekoša paralīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (galvenokārt transamināzes, kuru koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu)
- Retāk: hepatocelulārs aknu bojājums*
- Reti: holestātisks aknu bojājums*

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Bieži: nātrene, nieze, eritēma
- Retāk: bullozs dermatīts
- Reti: alopecija*
- Reti: ādas vaskulīts*, ādas nekroze*, kas parasti rodas injekcijas vietā (pirms šiem notikumiem parasti bijusi purpura vai eritematozi, sāpīgi ādas bojājumi ar infiltrāciju).

Mezglīņi injekcijas vietā* (iekaisuma mezgliņi, kas nebija cistiski enoksaparīna ieslēgumi). Tie izzūd pēc dažām dienām, un tiem nevajadzētu būt par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai.

Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi

- Reti: osteoporoze* pēc ilgstošas terapijas (kuras ilgums pārsniedz 3 mēnešus)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: hematoma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, cita reakcija injekcijas vietā (piemēram, tūska, asiņošana, paaugstināta jutība, iekaisums, sacietējums, sāpes vai reakcija)
- Retāk: lokāls kairinājums; ādas nekroze injekcijas vietā

Izmeklējumi

- Reti: hiperkaliēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Tā ietvēra apjomīgu asiņošanu, kas kopumā novērota 4,2% pacientu (ķirurģiskie pacienti). Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls iznākums. Ķirurģiskajiem pacientiem asiņošanas komplikācijas uzskatīja par būtiskām: (1) ja asiņošana izraisījusi būtisku klīnisku notikumu; (2) ja tā saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos par ≥ 2 g/dl vai 2 vai vairāk asins preparātu vienību pārlišanu. Retroperitoneāla un intrakraniāla asiņošana vienmēr tika uzskatīta par būtisku. Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, asiņošana var rasties šādu saistīto riska faktoru klātbūtnē: organiski bojājumi, kas var asiņot, invazīvas procedūras vai vienlaicīga hemostāzi ietekmējošu zāļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT vai PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Ļoti bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a	Ļoti bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Reti: Retroperitoneāla asiņošana	Bieži: Asiņošana^a Retāk: Intrakraniāla asiņošana, retroperitoneāla asiņošana

^a: piemēram, hematoma, ekhimoze, izņemot ekhimozi injekcijas vietā, brūces hematoma, hematūrija, asiņošana no deguna un gastrointestinālā asiņošana.

Trombocitopēnija un trombocitoze

Orgānu sistēmas klase	Profilakse ķirurģiskiem pacientiem	Profilakse terapeitiskiem pacientiem	Pacientu ar DzVT ar PE vai bez tās ārstēšana	Pacientu ar nestabilu stenokardiju un MI bez Q zoba ārstēšana	Pacientu ar akūtu STEMI ārstēšana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitoze^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Ļoti bieži:</i> Trombocitoze^β <i>Bieži:</i> Trombocitopēnija	<i>Retāk:</i> Trombocitopēnija	<i>Bieži:</i> Trombocitoze^β Trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> Imūnalerģiska trombocitopēnija

^β: Trombocītu koncentrācijas palielināšanās >400 g/l.

Pediātriskā populācija

Enoksaparīna nātrija sāls drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vair nav reģistrētas](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Enoksaparīna nātrija sāls nejauša pārdozēšana pēc i.v., ekstrakorporālas vai s.c. ievadīšanas var izraisīt hemorāģiskas komplikācijas. Pēc perorālu, pat nolu, devu lietošanas enoksaparīna nātrija sāls uzsūkšanās ir maz iespējama.

Ārstēšana

Antikoagulanta ietekmi lielā mērā var neitralizēt, lēni i.v. injicējot protamīnu. Protamīna deva ir atkarīga no injicētās enoksaparīna nātrija sāls devas; 1 mg protamīna neitralizē 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta ietekmi, ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts iepriekšējo 8 stundu laikā. Ja enoksaparīna nātrija sāls ievadīts vairāk nekā 8 stundas pirms protamīna lietošanas vai ja noteikts, ka nepieciešama otra protamīna deva, var ievadīt 0,5 mg protamīna infūziju uz 100 SV (1 mg) enoksaparīna nātrija sāls. Ja pēc enoksaparīna nātrija sāls injicēšanas pagājušas vairāk kā 12 stundas, protamīna ievadīšana var nebūt nepieciešama. Tomēr, pat lietojot lielas protamīna devas, enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitāte nekad netiek neitralizēta pilnībā (maksimāli aptuveni 60% apmērā) (skatīt protamīna sāļu parakstīšanas informāciju).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, heparīna grupa. ATĶ kods: B01A B05

Thorinane ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodinamiskā iedarbība

Enoksaparīns ir LMWH, kura vidējā molmasa ir aptuveni 4500 daltonu, pie kādas standarta heparīna antitrombotiskā un antikoagulanta aktivitāte ir disociējusi. Zāļu viela ir nātrijs sāls.

In vitro attīrītā sistēmā enoksaparīna nātrijs sāļi ir augsta anti-Xa aktivitāte (aptuveni 100 SV/mg) un zema anti-IIa vai antitrombīna aktivitāte (aptuveni 28 SV/mg), ar attiecību 3.6. Cilvēka organismā šo antikoagulanta aktivitāti mediē anti-trombīns III (ATIII), rezultātā radot anti-trombotisku aktivitāti.

Bez enoksaparīna anti-Xa/IIa aktivitātes tā papildu antitrombotiskās un pretiekaisuma īpašības ir konstatētas veselīgiem cilvēkiem un pacientiem, kā arī preklīniskajos modeļos. Tās ietver no ATIII atkarīgu citu asinsreces faktoru, piemēram, VIIa faktora, inhibīciju, endogēnā audu faktora ceļa inhibitora (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) atbrīvošanās indukciju, kā arī samazinātu fon Vilebranda faktora (*von Willebrand factor*, vWF) atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija asinsritē. Zināms, ka šie faktori veicina enoksaparīna nātrijs sāls vispārējo antitrombotisko darbību.

Lietojot profilaktiski, enoksaparīna nātrijs sāls būtiski neietekmē aPTL. Lietojot terapeitiski, aPTL maksimālās aktivitātes laikā var būt 1,5-2,2 reizes ilgāks salīdzinājumā ar kontroles laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ķirurģisku operāciju saistītas venozas trombembolijas profilakse

- Paildzināta VTE profilakse pēc ortopēdiskas operācijas

Dubultmaskētā pētījumā par paildzinātu profilaksi pacientiem, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju, 179 pacienti saņēma enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) (n=90) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=89). DzVT sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrijs sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, neika saņemti ziņojumi par PE. Būtiska asiņošana neradās.

Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrijs sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo vienreiz dienā s.c. n (%)
Visi paildzinātajā profilaksē ārstētie pacienti	90 (100)	89 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits	6 (6,6)	18 (20,2)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimālās DzVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,008		
p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,537		

Otrajā dubultmaskētajā pētījumā 262 pacienti bez venozas trombembolijas, kuriem veica gūžas protezēšanas operāciju un kuri hospitalizācijas laikā sākotnēji saņēma enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) s.c., tika randomizēti, lai pēc izrakstīšanas no slimnīcas 3 nedēļu garumā lietotu vai nu enoksaparīna nātrijs sāli 4000 SV (40 mg) (n=131) vienreiz dienā s.c., vai placebo (n=131). Līdzīgi kā pirmajā pētījumā, VTE sastopamība paildzinātās profilakses laikā enoksaparīna nātrijs sāls grupā bija ievērojami mazāka nekā placebo grupā, vērtējot gan kopējo VTE gadījumu skaitu (21 enoksaparīna nātrijs sāls grupā [16%] un 45 placebo grupā [34,4%]; p=0,001), gan proksimālās DzVT gadījumu skaitu (8 enoksaparīna nātrijs sāls grupā [6,1%] un 28 placebo grupā [21,4%]; p=<0,001). Starp enoksaparīna nātrijs sāls un placebo grupu nekonstatēja būtiskas asiņošanas biežuma atšķirības.

- Paildzināta VTE profilakse pēc onkoloģiskas ķirurģiskas operācijas

Dubultmaskētā daudzcentru pētījumā salīdzināja profilakses ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu un vienas nedēļas shēmu, vērtējot drošumu un efektivitāti 332 pacientiem, kam veica plānveida operāciju saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī. Pacienti 6 līdz 10 dienu garumā katru dienu saņēma enoksaparīna nātrija sāli (4000 SV (40 mg) s.c.), un pēc tam pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai vēl 21 dienas garumā saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli, vai placebo. 25. un 31. dienā vai agrāk, ja radās venozas trombembolijas simptomi, veica abpusēju venogrāfiju. Pacientus novēroja trīs mēnešus. Profilakse ar enoksaparīna nātrija sāli četru nedēļu garumā pēc ķirurģiskas operācijas saistībā ar ļaundabīgu audzēju vēdera dobumā vai iegurnī būtiski samazināja venogrāfiski pierādītas trombozes sastopamību salīdzinājumā ar profilaksi, lietojot enoksaparīna nātrija sāli vienas nedēļas garumā. Venozas trombembolijas biežums dubultmaskētā perioda beigās bija 12,0 % (n=20) placebo grupā un 4,8% (n=8) enoksaparīna nātrija sāls grupā; p=0,02. Tāda atšķirība bija saglabājusies arī pēc trim mēnešiem [13,8% salīdzinājumā ar 5,5% (n=23 salīdzinājumā ar 9), p=0,01]. Dubultmaskētajā vai novērošanas posmā nebija atšķirību asiņošanas vai citu komplikāciju biežuma ziņā.

Venozas trombembolijas profilakse terapeitiskiem pacientiem ar akūtu slimību, kas varētu ierobežot kustību spēju

Dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumā enoksaparīna nātrija sāli 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. salīdzināja ar placebo DzVT profilaksi terapeitiskiem pacientiem ar būtiski ierobežotu kustību spēju akūtas slimības laikā (ko definēja kā <10 metrus lielu nostaigāto attālumu ≤3 dienu laikā). Šajā pētījumā piedalījās pacienti ar sirds mazspēju (II vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas); akūtu respiratoru mazspēju vai komplikētu hronisku respiratoru nepietiekamību, un akūtu infekciju vai akūtu reimatismu; ja šie traucējumi bija saistīti ar vismaz vienu VTE riska faktoru (vecums ≥75 gadi, vēzis, iepriekš bijusi VTE, aptaukošanās, varikozas vēnas, hormonālā terapija vai hroniska sirds vai respiratora mazspēja).

Pavisam pētījumā tika iesaistīti 1102 pacienti, un 1073 pacienti saņēma šīs zāles. Ārstēšana turpinājās 6 līdz 14 dienas (ilguma mediāna 7 dienas). Lietots deva 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c., enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja VTE sastopamību salīdzinājumā ar placebo. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Placebo n (%)
Visi akūtas slimības laikā zāles saņēmušie terapeitiskie pacienti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Kopējais DzVT gadījumu skaits (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proklamāla DzVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venoza trombembolija, kas ietvēra DzVT, PE un nāvi, par kuras cēloni uzskatīja trombemboliju * p vērtība salīdzinājumā ar placebo =0,0002			

Aptuveni 3 mēnešus pēc iesaistīšanas pētījumā VTE sastopamība enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) terapijas grupā bija saglabājusies būtiski mazāka nekā placebo grupā.

Kopējais un būtiskas asiņošanas biežums placebo grupā bija attiecīgi 8,6% un 1,1%, enoksaparīna nātrija sāls 2000 SV (20 mg) grupā — 11,7% un 0,3%, bet enoksaparīna nātrija sāls 4000 SV (40 mg) grupā — 12,6% un 1,7%.

Dziļo vēnu trombozes ar plaušu emboliju vai bez tās ārstēšana

Daudzcentru, paralēlo grupu pētījumā 900 pacienti ar akūtu DzVT apakšējās ekstremitātēs un ar PE vai bez tās tika randomizēti, lai stacionārā apstākļos saņemtu vai nu (i) enoksaparīna nātrija sāli

150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c., vai (ii) enoksaparīna nātrija sāli 100 SV/kg (1 mg/kg) ik pēc 12 stundām s.c., vai (iii) heparīna i.v. *bolus* injekciju (5000 SV), pēc tam lietojot nepārtrauktu infūziju (ko ievadīja, lai panāktu aPTL no 55 līdz 85 sekundēm). Pavisam pētījumā tika randomizēti 900 pacienti, un visi pacienti saņēma šīs zāles. Visi pacienti saņēma arī varfarīna nātrija sāli (deva koriģēta atbilstoši protrombīna laikam, lai panāktu INR vērtību no 2,0 līdz 3,0); to sāka lietot 72 stundu laikā pēc tam, kad tika sākta enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapija, un to turpināja lietot 90 dienu garumā. Enoksaparīna nātrija sāls vai standarta heparīna terapiju lietoja vismaz 5 dienas vai līdz brīdim, kad tika sasniegta varfarīna nātrija sāls INR mērķa vērtība. Abas enoksaparīna nātrija sāls shēmas bija ekvivalentas standarta heparīna terapijai, mazinot venozas trombembolijas (DzVT un/vai PE) recidīva risku. Tālāk tabulā parādīti efektivitāti raksturojošie dati.

	Enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā s.c. n (%)	Enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1 mg/kg) divreiz dienā s.c. n (%)	Heparīna i.v. terapija, kas bija koriģēta atbilstoši aPTL n (%)
Visi zāles saņēmušie pacienti ar DzVT un PE vai bez tās	298 (100)	312 (100)	298 (100)
Kopējais VTE gadījumu skaits (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tikai DzVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimāla DzVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venoza trombembolija (DzVT un/vai PE) *95% ticamības intervāls, vērtējot kopējā VTE gadījumu skaita atšķirības starp ārstēšanas grupām, bija šāds: - enoksaparīna nātrija sāls vienreiz dienā salīdzinājumā ar heparīnu (no -3,0 līdz 3,5); - enoksaparīna nātrija sāls ik pēc 12 stundām salīdzinājumā ar heparīnu (no -4,2 līdz 1,7).			

Būtiskas asiņošanas biežums enoksaparīna nātrija sāls 150 SV/kg (1,5 mg/kg) vienreiz dienā grupā bija 1,7%, enoksaparīna nātrija sāls 100 SV/kg (1,0 mg/kg) divreiz dienā grupā — 1,3%, bet heparīna grupā — 2,1%.

Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 3171 pacients, kas bija iesaistīts pētījumā nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez Q zoba akūtā fāzē, tika randomizēts, lai kopā ar acetilsalicilskābi (no 100 līdz 325 mg dienā) saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli devā 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, vai nefrakcionētu heparīnu i.v. ik pēc 12 stundām, pielāgojot terapiju atkarībā no aPTL. Pacienti vajadzēja būt ārstētiem slimnīcā vismaz 2 un ne vairāk kā 8 dienas līdz klīniskā stāvokļa stabilizēšanai, revaskularizācijas procedūrām vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacienti bija jānovēro līdz 30 dienu garumā. Salīdzinot ar heparīnu, enoksaparīna nātrija sāls būtiski samazināja kombinēto stenokardijas, miokarda infarkta un nāves sastopamību: 14. dienā tas bija samazinājies no 19,8 līdz 16,6% (relatīvā riska samazinājums par 16,2%). Šāds kombinētās sastopamības samazinājums bija saglabājies arī pēc 30 dienām (no 23,3 līdz 19,8%; relatīvā riska samazinājums par 15%). Nebija būtiski atšķirību, vērtējot būtisku asiņošanu, lai gan asiņošana s.c. injekcijas vietā bija biežāka.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu ārstēšana

Lielā daudzcentru pētījumā 20 479 pacienti ar STEMI, kas bija piemēroti fibrinolītiskās terapijas saņemšanai, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu enoksaparīna nātrija sāli vienā 3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcijā apvienojumā ar 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. devu, pēc tam ik pēc 12 stundām ievadot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. injekcijas veidā, vai i.v. nefrakcionētu heparīnu, kas pielāgots aPTL,

48 stundu garumā. Visi pacienti vismaz 30 dienu garumā tika ārstēti arī ar acetilsalicilskābi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem no 75 gadu vecuma enoksaparīna nātrija sāls dozēšanas stratēģija tika pielāgota. Enoksaparīna nātrija sāls s.c. injekcijas veica līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli astoņu dienu garumā (kas ir agrāk).

4716 pacientiem veica perkutānu koronāro intervenci ar antitrombotisku terapiju, lietojot maskētas pētījuma zāles. Tāpēc enoksaparīna nātrija sāls grupas pacientiem PCI veica, lietojot enoksaparīna nātrija sāli (nemainot zāles) un izmantojot iepriekšējos pētījumos aprobēto shēmu, tas ir, nelietojot papildu devas, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi mazāk nekā 8 stundas pirms balona piepūšanas, vai i.v. *bolus* injekcijas veidā ievadot 30 SV/kg (0,3 mg/kg) enoksaparīna nātrija sāls, ja pēdējā s.c. ievadīšanas reize bijusi vairāk kā 8 stundas pirms balona piepūšanas.

Enoksaparīna nātrija sāls, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, būtiski samazināja primārā mērķa kritērija, kas bija kombinēts un ietvēra nāvi jebkāda cēloņa dēļ vai atkārtotu miokarda infarktu pirmo 30 dienu laikā pēc randomizācijas, sastopamību [9,9 procenti enoksaparīna nātrija sāls grupā un 12,0 procenti nefrakcionētā heparīna grupā]; relatīvā riska samazinājums bija 17 procenti ($p < 0,001$). Ārstēšanas ar enoksaparīna nātrija sāli priekšrocības, par ko liecina vairāki efektīvāki raksturlielumi, parādījās pēc 48 stundām, kad bija vērojama atkārtota miokarda infarkta relatīvā riska samazināšanās par 35%, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna terapiju ($p < 0,001$).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīgā ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija nemainīga visās nozīmīgākajās apakšgrupās, arī dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, infarkta lokalizācijas, diabēta anamnēzē, iepriekš bijuša miokarda infarkta, lietotā fibrinolītiskā līdzekļa veida un laika līdz ārstēšanai ar pētījuma zālēm.

Ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli, salīdzinot ar nefrakcionētu heparīnu, bija būtiska terapeitiska priekšrocība pacientiem, kuriem 30 dienu laikā pēc randomizācijas veica perkutānu koronāro intervenci (relatīvā riska samazinājums par 23 procentiem), vai pacientiem, kuri saņēma terapeitisku ārstēšanu (relatīvā riska samazinājums par 15 procentiem, attiecībā uz mijiedarbību $p = 0,27$).

30 dienu saliktais mērķa kritērijs, kas ietvēra nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai intrakraniālu asiņošanu (tīrā klīniskā ieguvuma raksturlielums) enoksaparīna nātrija sāls grupā radās būtiski retāk (10,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (12,2%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 17% par labu ārstēšanai ar enoksaparīna nātrija sāli.

Būtiskas asiņošanas sastopamība pēc 30 dienām enoksaparīna nātrija sāls grupā bija būtiski lielāka (2,1%; $p < 0,0001$) nekā heparīna grupā (1,4%). Enoksaparīna nātrija sāls grupā bija lielāka gastrointestinālas asiņošanas sastopamība (0,5%) nekā heparīna grupā (0,1%), bet intrakraniālas asiņošanas sastopamība abās grupās bija līdzīga (0,8% enoksaparīna nātrija sāls grupā un 0,7% heparīna grupā).

Enoksaparīna nātrija sāls labvēlīga ietekme uz primārajiem vērtētajiem raksturlielumiem, kas tika novērota pirmo 30 dienu laikā, saglabājās 12 mēnešus ilgā novērošanas periodā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz literatūras datiem, enoksaparīna nātrija sāls lietošana 4000 SV (40 mg) devā pacientiem ar cirozi (B-C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir droša un efektīvi novērš portālo vēnu trombozi. Ņemot vērā, ka literatūras pētījumiem var būt ierobežojumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir palielināta asiņošanas iespējamība (skatīt 4.1.1. apakšpunktu), un oficiāli devas noteikšanas pētījumi pacientiem ar cirozi (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētiskie raksturlielumi pētīti galvenokārt attiecībā uz plazmas anti-Xa aktivitātes laiku un arī attiecībā uz anti-IIa aktivitāti, lietojot ieteiktās devas, pēc vienreizējas un atkārtotas s.c. ievadīšanas un pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas. Kvantitatīvi anti-Xa un anti-IIa farmakokinētisko aktivitāti noteica, izmantojot validētas amidolītiskās metodes.

Uzsūkšanās

Enoksaparīna nātrija sāls absolūtā biopieejamība pēc s.c. injekcijas, ņemot vērā anti-Xa aktivitāti, ir tuvu 100%.

Var izmantot atšķirīgas devas un zāļu formas, kā arī dozēšanas shēmas.

Vidējā maksimālā anti-Xa aktivitāte plazmā vērojama 3 līdz 5 stundas pēc s.c. injekcijas un atbilst aptuveni 0,2, 0,4, 1,0 un 1,3 anti-Xa SV/ml pēc tam, kad vienreizējas s.c. injekcijas veidā ievadīta attiecīgi 2000 SV, 4000 SV, 100 SV/kg vai 150 SV/kg deva (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vai 1,5 mg/kg).

3000 SV (30 mg) i.v. *bolus* injekcija, pēc kuras tūlīt sāka lietot 100 SV/kg (1 mg/kg) s.c. ik pēc 12 stundām, izraisīja sākotnējo maksimālo anti-Xa aktivitātes līmeni 1,16 SV/ml (n=16) un vidējo iedarbību, kas atbilst 88% no iedarbības līdzsvara koncentrācijā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā ārstēšanas dienā.

Pēc 4000 SV (40 mg) atkārtotas s.c. ievadīšanas vienreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta otrajā dienā, un vidējā iedarbība ir par aptuveni 15% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas. Pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas s.c. ievadīšanas divreiz dienā līdzsvara fāze tiek sasniegta laikā no 3. līdz 4. dienai, un vidējā iedarbība ir aptuveni par 65% spēcīgāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas, bet vidējā maksimālā un zemākā anti-Xa aktivitāte ir attiecīgi aptuveni 1,2 un 0,52 SV/ml.

Injekcijas tilpums un devas koncentrācija 100-200 mg/ml robežās neietekmē farmakokinētiskos raksturlielumus veseliem brīvprātīgajiem.

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika ieteicamo devu diapazonā šķiet lineāra.

Mainība vienam pacientiem un starp pacientiem ir zema. Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas zāles neuzkrājas.

Anti-IIa aktivitāte plazmā pēc s.c. ievadīšanas ir aptuveni desmit reižu mazāka nekā anti-Xa aktivitāte. Vidējo maksimālo anti-IIa aktivitāti novēro aptuveni 3 - 4 stundas pēc s.c. injekcijas, un pēc 100 SV/kg (1 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas divreiz dienā un 150 SV/kg (1,5 mg/kg) atkārtotas ievadīšanas vienreiz dienā tā ir attiecīgi 0,13 SV/ml un 0,19 SV/ml.

Izkliede

Enoksaparīna nātrija sāls anti-Xa aktivitātes izkļiedes tilpums ir aptuveni 4,3 litri, un tas ir gandrīz tāds pats kā asiņu tilpums.

Biotransformācija

Enoksaparīna nātrija sāls galvenokārt metabolizējas aknās, desulfurējoties un/vai depolimerizējoties līdz savienojumiem ar mazāku molmasu un daudz mazāku bioloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Enoksaparīna nātrija sāls ir zāles, kurām raksturīgs zems klīrenss: vidējais anti-Xa plazmas klīrenss pēc 6 stundām ilgā i.v. infūzijas, kurā ievadīta deva 150 SV/kg (1,5 mg/kg), ir 0,74 l/h.

Eliminācija notiek vienā fāzē, un eliminācijas pusperiods pēc vienas s.c. devas ir aptuveni 5 stundas, bet pēc atkārtotām s.c. devām tas ir aptuveni līdz 7 stundām.

Aktīvo fragmentu renālais klīrenss veido aptuveni 10% no ievadītās devas, bet kopējā aktīvo un neaktīvo fragmentu izvadīšana caur nierēm — 40% no devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, enoksaparīna nātrija sāls kinētikas raksturlielumi gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem cilvēkiem neatšķiras, ja vien ir normāli nieru darbības rādītāji. Tomēr, tā kā ir zināms, ka līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība, gados vecākiem pacientiem var būt samazināta enoksaparīna nātrija sāls eliminācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējušu cirozi, kuriem lietoja enoksaparīna nātrija sāli devā 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā, lielāks aknu darbības traucējumu smagums (vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija saistīts ar mazāku maksimālo anti-Xa aktivitāti. Šāds samazinājums galvenokārt bija saistīts ar samazinātu ATIII koncentrāciju, kas rodas sekundāri samazinātai ATIII sintēzei pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Līdzsvara koncentrācijā novērota lineāra sakarība starp anti-Xa plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu, kas liecina par samazinātu enoksaparīna nātrija sāls klīrensu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Anti-Xa aktivitāte, par ko liecina zemlīknes laukums (AUC), līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss 30–50 ml) ir nedaudz palielināta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) AUC līdzsvara koncentrācijā pēc 4000 SV (40 mg) vienreiz dienā atkārtotas s.c. ievadīšanas ir būtiski — vidēji par 65% — lielāks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hemodialīze

Enoksaparīna nātrija sāls farmakokinētika pēc vienreizējas 25 SV, 50 SV vai 100 SV/kg devas i.v. ievadīšanas (0,25, 0,50 vai 1,0 mg/kg) izrādījās līdzīga kā kontroles populācijā, tai gan AUC bija divreiz lielāks nekā kontroles grupā.

Ķermeņa masa

Pēc atkārtotas s.c. ievadīšanas 150 SV/kg (1,5 mg/kg) devā anti-Xa aktivitātes vidējais AUC līdzsvara koncentrācijā veseliem brīvprātīgajiem ar aptaukošanos ($\text{BMI } 30\text{--}35\text{ kg/m}^2$) ir nedaudz lielāks nekā kontroles grupas dalībniekiem, kuriem nav aptaukošanās, taču neiekasimālā anti-Xa aktivitāte plazmā nav palielināta. Pacientiem ar aptaukošanos ir mazāks ķermeņa masai pielāgotais klīrenss, ievadot s.c.

Kad devas tika ievadītas, nekoriģējot pēc ķermeņa masas, atklājās, ka pēc vienas s.c. ievadītas 4000 SV (40 mg) devas anti-Xa iedarbība sievietēm ar nelielu svaru (<45 kg) ir par 52% spēcīgāka, bet vīriešiem ar nelielu svaru (<57 kg) — par 77% spēcīgāka nekā kontroles grupas personām ar normālu ķermeņa masu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi, nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp enoksaparīna nātrija sāli un trombolītiskajiem līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Izņemot enoksaparīna nātrija sāls antikoagulanta iedarbību, citu nelabvēlīgu iedarbību, lietojot 15 mg/kg dienā 13 nedēļas ilgos s.c. toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem un 10 mg/kg dienā 26 nedēļas ilgos s.c. un i.v. toksicitātes pētījumos žurkām, pērtiķiem, nekonstatēja.

In vitro pārbaudēs, tai skaitā Eimsa testā un peļu limfomas šūnu mutāciju veicināšanas testā, enoksaparīna nātrija sālij nav konstatēta mutagēna aktivitāte; *in vitro* pārbaudēs, veicot cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testu, un *in vivo* pārbaudēs, veicot žurku kaulu smadzeņu hromosomu aberāciju testu, šīm zālēm nav konstatēta klastogēna aktivitāte.

Grūsnām žurku un trušu matītēm veiktajos pētījumos, lietojot s.c. enoksaparīna nātrija sāls devas līdz 30 mg/kg dienā, nekonstatēja pierādījumus par teratogēnu ietekmi vai fetotoksicitāti. Konstatēts, ka enoksaparīna nātrija sāls neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti, s.c. ievadot līdz 20 mg/kg lielas dienas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Subkutāna injekcija

Thorinane nedrīkst sajaukt kopā ar jebkādam citām injekcijām vai infūzijām.

Intravenoza (bolus) injekcija tikai akūta STEMI indikācijai

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pilnšļirce

2 gadi

Ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozi atšķaidītas zāles
8 stundas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1,0 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un melnu polipropilēna virzuļa stieni.

Iepakojumi pa 2 un 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

NORĀDĪJUMI PAR RĪKOŠANOS: PILNŠĻIRCE

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliedzinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

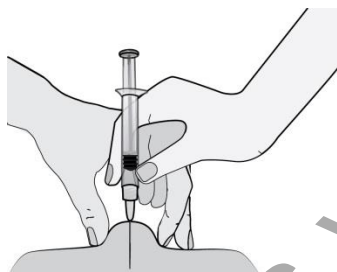


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

**Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai.
Neizmetiet to sadzīves atkritumos.**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15/09/2016

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IERĢEBĒJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IERĢEBĒJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāja nosaukums un adrese

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
ĶĪNA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF
CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRIEĶIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBĒŽOJUMI

Zāles, kuru iegādei vajadzīga recepte.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBĒŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības saņēmējam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk apraksti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (iepakojumi pa 2 vai 10)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Thorinane 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,2 ml) satur 2000 SV (20 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 pilnšļirces
10 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĻA RAKSTĀ

Thorinane 2000 SV (20 mg)/0,2 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thorinane 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (iepakojumi pa 2 vai 10)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Thorinane 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,4 ml) satur 4000 SV (40 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 pilnšļirces
10 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĻA KĀRTĀ

Thorinane 4000 SV (40 mg)/0,4 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thorinane 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUĻZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (iepakojumi pa 2 vai 10)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Thorinane 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,6 ml) satur 6000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 pilnšļirces
10 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Atšķaidītu šķīdumu jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĻA KĀRSTĀ

Thorinane 6000 SV (60 mg)/0.6 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thorinane 6000 SV (60 m)/0,6 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (iepakojumi pa 2 vai 10)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Thorinane 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,8 ml) satur 8000 SV (80 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 pilnšļirces
10 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdama
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĻA KĀRTĀ

Thorinane 8000 SV (80 mg)/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thorinane 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE ((iepakojumi pa 2 vai 10))

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thorinane 10 000 SV (100 mg) 1,0 ml šķīdums injekcijām
Enoxaparinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (1 ml) satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
2 pilnšļirces
10 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai, intravenozai lietošanai.
Ekstrakorporālai lietošanai (dialīzes lokā).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ KĀRSTĀ

Thorinane 10 000 SV (100 mg/1,8 ml)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Thorinane 10 000 SV (100 mg)/1,0 ml šķīdums injekcijām
enoxaparinum
SC, IV un ekstrakorporālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thorinane 2000 SV (20 mg)/0,2 ml šķīdums injekcijām *Enoxaparinum natrium*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas
3. Kā lietot Thorinane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thorinane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto

Thorinane satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin, LMWH*).

Thorinane darbojas divējādi.

- 1) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 2) Kavējot trombu veidošanos asinīs.

Thorinane var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtraukt trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - akūtas slimības laikā, ja tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtraukt trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas jums jāzina pirms Thorinane lietošanas

Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.

- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.
- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antivielas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Thorinane pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Thorinane nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Thorinane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Thorinanelietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svors vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt asinsanalīzes; tas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Citas zāles un Thorinane

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai varētu lietot.

- Vārfarīns – izmanto asiņu "šķidrināšanai"
- Aspirīns (zināms arī ar nosaukumu "acetilsalicilskābe jeb ASS"), klopidoģrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta mainīšana")
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Thorinane. Skatīt "Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Thorinane neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ieteicams, lai veselības aprūpes speciālists dokumentētu Jums lietoto zāļu tirdzniecības norādījumu un sērijas numuru.

Thorinane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Thorinane

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits jums ierādījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- - Parasti Thorinane Jums ievadīs ārsts vai medicīnāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
- Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Thorinane un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
- Thorinane parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
- Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Thorinane var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
- Thorinane var pievienot caurulei, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Thorinane nedrīkst injicēt muskuļos.

Cik daudz zāļu Jums lieto

- Lēmumu par to, cik daudz Thorinane Jums lietot, pieņems ārsts. Šis daudzums būs atkarīgs no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Thorinane daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parastā deva ir 150 SV (1,5 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas katru dienu vai 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās:

❖ Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ

- Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
- Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Thorinane var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Thorinane daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Thorinane sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Thorinane Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija) — parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Thorinane daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

Pacienti, kuriem veic operāciju, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI):

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Thorinane, Jūsu ārsts var izlemt lietot Thorinane papildu devu pirms PCI operācijas. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas.
- Thorinane pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

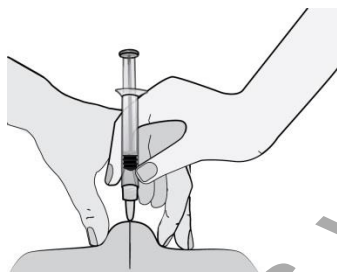


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.
- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulanta terapijas mainīšana

- *Pāreja no Thorinane uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)*
Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Thorinane.
- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Thorinane.
- *Pāreja no Thorinane uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu*
Pārtrauciet lietot Thorinane. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu kā parasti.
- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Thorinane, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Thorinane drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noteikta.

Ja esat lietojis Thorinane vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Thorinane daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Thorinane nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Thorinane

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Thorinane

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Thorinane injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Thorinane var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ka rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums, tūlīt pārtrauciet lietot Thorinane un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts

- Ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:
 - krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;

- elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot. Jūsu ārsts var likt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Thorinane.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt sāpīga asiņošana.
- Lielu neregulāras formas ādas bojājumi ar pūšļiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums).
- Jūs pamanāt ādas vai acu dzelti, un urīns kļūst tumšāks. Tas varētu būt aknu darbības traucējums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Pazīmes var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts eozinofilo šūnu skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporoze (stāvums, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpšana, notīpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontrolēts zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sāpīgums vai mezglīņš injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thorinane

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Thorinane pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet visas neizlietotās zāles.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thorinane satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrijs sāls.
Katrs ml satur 100 mg enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,2 ml pilnšļirce satur 2 000 SV (20 mg) enoksaparīna nātrijs sāli.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Thorinane ārējais izskats un iepakojums

0,2 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un zila polipropilēna virzuļa stieni.

Piegādāts iepakojumos pa 2 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory „Chemical Analysis - Quality Control”
Panepistimiopolis 15701, Marousi, Attika, 15701
Athens, Attika 15701
Griekija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thorinane 4000 SV (40 mg)/0,4 ml šķīdums injekcijām *Enoxaparinum natrium*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja Jums citiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas
3. Kā lietot Thorinane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thorinane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto

Thorinane satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin, LMWH*).

Thorinane darbojas divējādi.

- 3) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 4) Kavējot trombu veidošanos asinīs.

Thorinane var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtraukt trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - akūtas slimības laikā, ja tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtraukt trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas

Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.

- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.
- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antivielas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Thorinane pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Thorinane nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Thorinane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Thorinanelietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svors vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt asinsanalīzes; tas vajadzīgi, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Citas zāles un Thorinane

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai varētu lietot.

- Vārfarīns – izmanto asiņu "šķidrināšanai"
- Aspirīns (zināms arī ar nosaukumu "acetilsalicilskābe jeb ASS"), klopidoģrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta mainīšana")
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Thorinane. Skatīt "Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Thorinane neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ieteicams, lai veselības aprūpes speciālists dokumentētu Jums lietoto zāļu tirdzniecības norādījumu un sērijas numuru.

Thorinane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Thorinane

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums ierādījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- Parasti Thorinane Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
- Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Thorinane un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
- Thorinane parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
- Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Thorinane var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
- Thorinane var pievienot cauruliņā, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Thorinane nedrīkst injicēt muskuļos.

Cik daudz zāļu Jums lielos

- Lēmumu par to, cik daudz Thorinane Jums lietot, pieņems ārsts. Šis daudzums būs atkarīgs no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Thorinane daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parasti deva ir 150 SV (1,5 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas katru dienu vai 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās:

- ❖ *Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ*
 - Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
 - Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
 - Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
 - Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Thorinane var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Thorinane daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Thorinane sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Thorinane Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija). Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Thorinane daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

Pacienti, kuriem veic operāciju, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI):

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Thorinane, Jūsu ārsts var izlemt lietot Thorinane papildu devu pirms PCI operācijas. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas.
- Thorinane pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

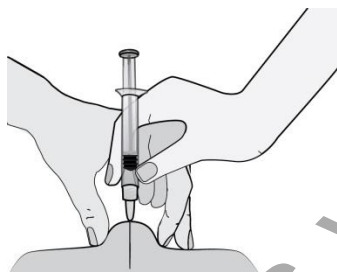


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulanta terapijas mainīšana

- *Pāreja no Thorinane uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)*
Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Thorinane.
- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Thorinane.
- *Pāreja no Thorinane uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu*
Pārtrauciet lietot Thorinane. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu kā parasti.
- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Thorinane, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Thorinane drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noteikta.

Ja esat lietojis Thorinane vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Thorinane daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Thorinane nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Thorinane

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Thorinane

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Thorinane injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamā blakusparādības

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Thorinane var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ka rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums, tūlīt pārtrauciet lietot Thorinane un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts

- Ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:

- krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;
 - elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot. Jūsu ārsts var likt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Thorinane.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jutīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt kuņģa asiņošana.
- Lieli neregulāras formas ādas bojājumi ar pūšiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums)
- Jūs pamanāt ādas vai acu dzelti, un urīns kļūst tumšāks. Tas varētu būt aknu darbības traucējums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Reakcijas var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts eozinofilo šūnu skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporozes slimība, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpums, notirpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontroles zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sāpētājums vai mezglis injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thorinane

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Thorinane pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet visas neizlietotās zāles.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thorinane satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrija sāls.
Katrs ml satur 100 mg enoksaparīna nātrija sāls.
Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 4 000 SV (40 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Thorinane ārējais izskats un iepakojums

0,4 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrs ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un pilnībā aizpildīts ar virzuļa stieni.

Piegādāts iepakojumos pa 2 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory „Chemical Analysis - Quality Control”
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Grieķija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thorinane 6000 SV (60 mg)/0,6 ml šķīdums injekcijām

Enoxaparinum natricum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas
3. Kā lietot Thorinane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thorinane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto

Thorinane satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin, LMWH*).

Thorinane darbojas divējādi.

- 5) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 6) Kavējot trombu veidošanos asinīs.

Thorinane var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtrauktu trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - akūtas slimības laikā, ja tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtrauktu trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas

Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos:

- - Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.
- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antivielas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Thorinane pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Thorinane nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un citādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Thorinane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Thorinanelietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svars vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt asinsanalīzes, kas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Citas zāles un Thorinane

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai varētu lietot.

- Varfarīns – izmanto asiņu "šķīdināšanai"
- Aspirīns (zināms arī ar nosaukumu "acetilsalicilskābe jeb ASS"), klopidoģrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta mainīšana")
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Thorinane. Skatīt "Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Thorinane neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ieteicams, lai veselības aprūpes speciālists dokumentētu Jums lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Thorinane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tas ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Thorinane

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums norādījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- Parasti Thorinane Jums ievadīs ārsts vai medicīniskā māsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
- Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Thorinane un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
- Thorinane parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
- Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Thorinane var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
- Thorinane var pievienot caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Thorinane nedrīkst injicēt muskuļos.

Cik daudz zāļu Jums lietos

- Lēmumu par to, cik daudz Thorinane Jums lietot, pieņems ārsts. Šis daudzums būs atkarīgs no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir neliela darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Thorinane daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parasta deva ir 150 SV (1,5 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas katru dienu vai 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās:

- ❖ *Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ*
- Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
- Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Thorinane var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Thorinane daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Thorinane sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Thorinane Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija) Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Thorinane daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

Pacienti, kuriem veic operāciju, ko sauc par perkutānu koronāra intervenci (PCI):

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Thorinane, Jūsu ārsts var izlemt lietot Thorinane papildu devu pirms PCI operācijas. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas.
- Thorinane pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

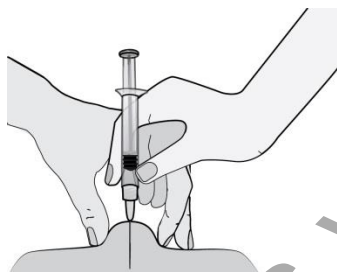


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulanta terapijas mainīšana

- *Pāreja no Thorinane uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)*
Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Thorinane.
- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Thorinane.
- *Pāreja no Thorinane uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu*
Pārtrauciet lietot Thorinane. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu kā parasti.
- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Thorinane, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Thorinane drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noteikta.

Ja esat lietojis Thorinane vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Thorinane daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Thorinane nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Thorinane

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Thorinane

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Thorinane injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Thorinane var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ka rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums, tūlīt pārtrauciet lietot Thorinane un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts

- Ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:
 - krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;

- elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot. Jūsu ārsts var likt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Thorinane.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt smaga asiņošana.
- Lielu neregulāras formas ādas bojājumi ar pūšļiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums).
- Jūs pamanāt ādas vai acu dzelti, un urīns kļūst tumšāks. Tas varētu būt aknu darbības traucējums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Pazīmes var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts eozinofilo šūnu skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporoze (stāvums, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpšana, notīpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontrolēts zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sāpīgums vai mezglis injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thorinane

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Thorinane pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet visas neizlietotās zāles.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thorinane satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrijs sāls.
Katrs ml satur 100 mg enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 6 000 SV (60 mg) enoksaparīna nātrijs sāli.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Thorinane ārējais izskats un iepakojums

0,6 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un zila polipropilēna virzuļa stieni.

Piegādāts iepakojumos pa 2 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory „Chemical Analysis - Quality Control”
Panepistimiopolis, Sofografou,
Athens, Attiki 15701
Griekija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thorinane 8000 SV (80 mg)/0,8 ml šķīdums injekcijām

Enoxaparinum natrium

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja tiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas
3. Kā lietot Thorinane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thorinane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto

Thorinane satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin, LMWH*).

Thorinane darbojas divējādi.

- 7) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 8) Kavējot trombu veidošanos asinīs.

Thorinane var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtraukt trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - akūtas slimības laikā, ja tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtraukt trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas

Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.

- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antiviēlas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Thorinane pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Thorinane nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Thorinane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Thorinanelietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svars vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt asinsanalīzes; tas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Citas zāles un Thorinane

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai varētu lietot.

- Varfarīns – izmanto asiņu "šķīdriņaišanai"
- Aspirīns (zināms arī ar nosaukumu "acetilsalicilskābe jeb ASS"), klopidoģrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta mainīšana")
- Doksitāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spinālā punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Thorinane. Skatīt "Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Thorinane neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ieteicams, lai veselības aprūpes speciālists dokumentētu Jums lietoto zāļu tirdzniecības nosaukumu un sērijas numuru.

Thorinane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturīgas.

3. Kā lietot Thorinane

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums norādījis. Nekādā gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- - Parasti Thorinane Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
- Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Thorinane un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
- Thorinane parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
- Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Thorinane var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
- Thorinane var pievienot caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Thorinane nedrīkst injicēt muskulī.

Cik daudz zāļu Jums lielos

- Lēmumu par to, cik daudz Thorinane Jums lietot, pieņems ārsts. Šis daudzums būs atkarīgs no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Thorinane daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parastā deva ir 150 SV (1,5 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas katru dienu vai 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās:

❖ Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ

- Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
- Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

❖ Pēc sirdslēkmes

Thorinane var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI

(NSTEMI). Jums lietotais Thorinane daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Thorinane sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Thorinane Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija). Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Thorinane daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

Pacientiem, kuriem veic operāciju, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI):

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Thorinane, Jūsu ārsts var izlemt lietot Thorinane papildu devu pirms PCI operācijas. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas.
- Thorinane pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

- 1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.
- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāžamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

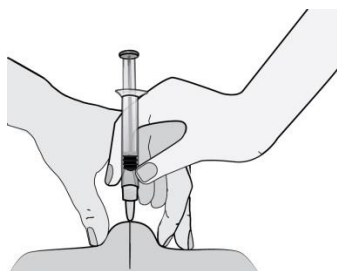


Nespietiet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsiet, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku maigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi notīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

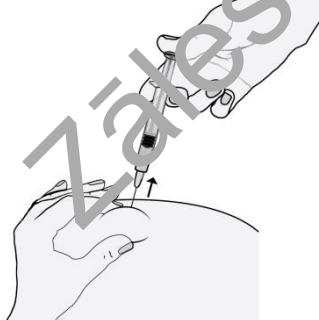
Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikāli 90° leņķī). Ievietojiet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulanta terapijas mainīšana

- *Pāreja no Thorinane uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)*
Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Thorinane.
- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Thorinane.
- *Pāreja no Thorinane uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu*
Pārtrauciet lietot Thorinane. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu, kā parasti.
- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Thorinane, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Thorinane drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav novērtēta.

Ja esat lietojis Thorinane vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Thorinane daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Thorinane nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Thorinane

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas raksturota palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Thorinane

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Thorinane injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Thorinane var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ka rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums, tūlīt pārtrauciet lietot Thorinane un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts

- Ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:
 - krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;
 - elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot.

Jūsu ārsts var likt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Vieglāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Thorinane.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt kuņģa asiņošana.
- Lieli neregulāras formas ādas bojājumi ar pūšļiem vai beztūlēm.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums).
- Jūs pamanāt ādas vai acu dzelti, un urīns kļūst tumšāks. Tas varētu būt aknu darbības traucējums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Pazīmes var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts eozinofilo šūnu skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporoze (slimība, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpšana, notirpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontroles zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sacietējums vai mezgliņš injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thorinane

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Thorinane pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet visas neizlietotās zāles. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thorinane satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrijs sāls.
Katrs ml satur 100 mg enoksaparīna nātrijs sāls.
Katra 0,8 ml pilnšļirce satur 8 000 SV (80 mg) enoksaparīna nātrijs sāls.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Thorinane ārējais izskats un iepakojums

0,8 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piešķrinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un zilu polipropilēna vīcuļa stieni.

Piegādāts iepakojumos pa 2 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory „Chemical Analysis - Quality Control”
Panepistimiopolis Zografou
Athens, Attiki 15771
Grieķija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thorinane 10 000 SV (100 mg)/1,0 ml šķīdums injekcijām

Enoxaparinum natrium

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja Jums citiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas
3. Kā lietot Thorinane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thorinane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thorinane un kādam nolūkam to lieto

Thorinane satur aktīvo vielu, ko sauc par enoksaparīna nātrija sāli un kas ir mazmolekulārs heparīns (*low molecular weight heparin*, LMWH).

Thorinane darbojas divējādi.

- 9) Neļaujot esošajiem trombiem kļūt lielākiem. Tas palīdz organismam tos sašķelt un vairs neļauj tiem nodarīt kaitējumu Jūsu organismam.
- 10) Kavējot trombu veidošanos asinīs.

Thorinane var lietot, lai:

- vērstos pret trombiem, kas ir asinīs;
- pārtraukt trombu veidošanos asinīs šādās situācijās:
 - pirms un pēc operācijas;
 - akūtas slimības laikā, ja tā saistīta ar ierobežota kustīguma periodu;
 - ja Jums ir nestabila stenokardija (slimība, kad sirdij nepieplūst pietiekami daudz asiņu);
 - pēc sirdslēkmes;
- pārtraukt trombu veidošanos dialīzes iekārtā (to izmanto cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Thorinane lietošanas

Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos:

- - Ja Jums ir alerģija pret enoksaparīna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas pazīmes ir izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.

- Ja Jums ir alerģija pret heparīnu vai citiem mazmolekulāriem heparīniem, piemēram, nadroparīnu, tinzaparīnu vai dalteparīnu.
- Ja Jums pēdējo 100 dienu laikā ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi izteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazinājumu — šādu reakciju sauc par heparīna ierosinātu trombocitopēniju — vai ja Jums asinīs ir antivielas pret enoksaparīnu.
- Ja Jums ir spēcīga asiņošana vai stāvoklis, kas saistīts ar lielu asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, nesen veikta galvas smadzeņu vai acu operācija), tai skaitā nesen bijis insults ar asiņošanu.
- Ja Jūs lietojat Thorinane pret organismā esošiem trombiem un Jums nākamo 24 stundu laikā paredzēta spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar Thorinane nedrīkst aizstāt citas mazmolekulāru heparīnu grupai piederošas zāles un otrādi. Tas ir tāpēc, ka tās nav gluži vienādas, un tām nav identiska aktivitāte un lietošanas norādījumi.

Pirms Thorinane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi reakcija pret heparīnu, kas izraisījusi trombocītu skaita izteiktu samazināšanos;
- ja Jums plānota spinālā vai epidurālā anestēzija vai lumbālā punkcija (skatīt "Operācijas un anestēzijas līdzekļi"): starp Thorinanelietošanu un šo procedūru jābūt starplaikam;
- ja Jums ir sirds vārstuļa protēze;
- ja Jums ir endokardīts (sirds iekšējās virsmas infekcija);
- ja Jums anamnēzē ir kuņģa čūla;
- ja Jums ir nesen bijis insults;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir diabēts un tā izraisītas problēmas ar acu asinsvadiem (to sauc par diabētisku retinopātiju);
- ja Jums pirms neilga laika ir veikta acu vai galvas smadzeņu operācija;
- ja esat gados vecāks cilvēks (pēc 65 gadu vecuma) un it īpaši, ja esat vairāk nekā 75 gadus vecs;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nepietiekams svors vai liekais svars;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (to var pārbaudīt, veicot asinsanalīzes);
- ja Jūs pašlaik lietojat zāles, kas ietekmē asiņošanu (skatīt turpmāk punktu "Citas zāles").

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un ar noteiktiem starplaikiem to lietošanas laikā Jums var veikt asinsanalīzes; tas vajadzīgs, lai noteiktu asins recēšanas šūnu (trombocītu) un kālija līmeni Jūsu asinīs.

Citas zāles un Thorinane

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai varētu lietot.

- Vārfarīns – izmanto asiņu "šķidrināšanai"
- Aspirīns (zināms arī ar nosaukumu "acetilsalicilskābe jeb ASS"), klopidoģrels vai citas zāles, ko izmanto trombu veidošanās profilaksei (skatīt arī 3. punktu, sadaļu "Antikoagulanta mainīšana")
- Dekstrāna injekcija – izmanto kā asiņu aizstājēju
- Ibuprofēns, diklofenaks, ketorolaks vai citas zāles, kas zināmas kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un ko izmanto sāpju un pietūkuma mazināšanai artrīta un citu slimību gadījumā
- Prednizolons, deksametazons vai citas zāles, ko izmanto astmas, reimatoīdā artrīta un citu slimību ārstēšanai
- Zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, piemēram, kālija sāļi, urīndzenošie līdzekļi, dažas zāles ar sirdi saistītu problēmu novēršanai.

Operācijas un anestēzijas līdzekļi

Ja Jums paredzēta spināla punkcija vai operācija ar epidurālo vai spinālo anestēziju, informējiet ārstu, ka Jūs lietojat Thorinane. Skatīt "Nelietojiet Thorinane šādos gadījumos". Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir jebkāda veida problēmas ar mugurkaulu un ja Jums kādreiz ir veikta mugurkaula operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece un Jums ir mehāniska sirds vārstuļa protēze, Jums var būt palielināts trombu veidošanās risks. Jūsu ārstam vajadzētu pārrunāt to ar Jums.

Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Thorinane neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ieteicams, lai veselības aprūpes speciālists dokumentētu Jums lietoto zāļu tirdzniecības norādījumu un sērijas numuru.

Thorinane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Thorinane

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums ierādījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- - Parasti Thorinane Jums ievadīs ārsts vai medicīnāsa. Tas ir tāpēc, ka tas jāievada injekcijas veidā.
- Pēc došanās mājās Jums var būt nepieciešams turpināt lietot Thorinane un ievadīt to patstāvīgi (norādījumus, kā to darīt, skatīt tālāk).
- Thorinane parasti ievada injekcijas veidā zemādā (subkutāni).
- Pēc noteikta veida sirdslēkmes vai operācijas Thorinane var ievadīt injekcijas veidā vēnā.
- Thorinane var pievienot caurulei, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Thorinane nedrīkst injicēt muskuļos.

Cik daudz zāļu Jums lietos

- Lēmumu par to, cik daudz Thorinane Jums lietot, pieņems ārsts. Šis daudzums būs atkarīgs no zāļu lietošanas iemesla.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums var lietot mazāku Thorinane daudzumu.

1. Asinīs esošu trombu likvidēšana

- Parastā deva ir 150 SV (1,5 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas katru dienu vai 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas divreiz dienā.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

2. Trombu veidošanās asinīs pārtraukšana šādās situācijās:

❖ Operācija vai ierobežota kustīguma periodi slimības dēļ

- Deva būs atkarīga no tā, cik liela Jums ir tromba veidošanās iespējamība. Jums ievadīs 2000 SV (20 mg) vai 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ja Jums paredzēta operācija, pirmo injekciju parasti ievadīs 2 stundas vai 12 stundas pirms operācijas.
- Ja slimības dēļ Jums ir ierobežots kustīgums, parasti Jums ievadīs 4000 SV (40 mg) Thorinane katru dienu.
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

❖ *Pēc sirdslēkmes*

Thorinane var lietot divu dažādu veidu sirdslēkmju gadījumā: to nosaukumi ir STEMI (miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu (*ST segment elevation myocardial infarction*)) vai ne-STEMI (NSTEMI). Jums lietotais Thorinane daudzums būs atkarīgs no Jūsu vecuma un notikušās sirdslēkmes veida.

NSTEMI tipa sirdslēkme:

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat jaunāks par 75 gadiem:

- 3000 SV (30 mg) Thorinane sākumdevu ievadīs injekcijas veidā vēnā.
- Vienlaicīgi Thorinane Jums ievadīs injekcijas veidā zemādā (subkutāna injekcija) — parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Parasti ārsts lūgs Jums lietot arī aspirīnu (acetilsalicilskābi).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

STEMI tipa sirdslēkme, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks:

- Parastā deva ir 75 SV (0,75 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 12 stundām.
- Maksimālais Thorinane daudzums pirmajās divās injekcijās ir 7500 SV (75 mg).
- Ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Thorinane.

Pacienti, kuriem veic operāciju, ko sauc par perkutānu koronāru intervenci (PCI):

Atkarībā no tā, kad Jums pēdējoreiz ievadīja Thorinane, Jūsu ārsts var izlemt lietot Thorinane papildu devu pirms PCI operācijas. To ievada injekcijas veidā vēnā.

3. Trombu veidošanās novēršana dialīzes iekārtas caurulītēs

- Parastā deva ir 100 SV (1 mg) uz vienu kilogramu ķermeņa masas.
- Thorinane pievieno caurulītē, kas iziet no ķermeņa (arteriālā līnija) dialīzes sesijas sākumā. Ar šādu daudzumu parasti pietiek 4 stundas ilgai sesijai. Tomēr, ja nepieciešams, ārsts var lietot Jums papildu devu — no 50 SV līdz 100 SV (no 0,5 līdz 1 mg) uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Kā injicēt sev Thorinane

Ja spējat injicēt sev zāles pats, ārsts vai medmāsa parādīs Jums, kā to darīt. Necentieties injicēt sev pats, ja neesat apmācīts, kā to darīt. Ja neesat pārliecināts, ko darīt, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Pirms Thorinane injekcijas sev:

- pārbaudiet zāļu derīguma termiņu. Nelietojiet, ja derīguma termiņš ir beidzies;
- pārbaudiet, vai šļirce nav bojāta, un zāļu šķīdums tajā ir dzidrs. Ja nē, izmantojiet citu šļirci;
- nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas zāļu izskatā;
- pārliecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē;
- pārbaudiet savu vēderu, lai redzētu, vai pēdējā injekcija nav izraisījusi apsārtumu, ādas krāsas izmaiņas, pietūkumu, sulošanos, vai nav joprojām sāpīgs. Ja tā ir, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu;
- izlemiet, kur injicēsiet zāles. Mainiet injekcijas vietu katru reizi no labās uz kreiso vēdera pusi. Šīs zāles jāinjicē tieši zem vēdera ādas, bet ne pārāk tuvu nabai vai jebkādiem rētaudiem (vismaz 5 cm no tiem);
- pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par Thorinane injicēšanu sev

1) Nomazgājiet rokas un apvidu, kurā injicēsiet, ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tos.

- 2) Apsēdieties vai apgulieties ērtā stāvoklī, lai jūs būtu atslābinājies. Pārļiecinieties, ka zināt, cik daudz jāinjicē. Ļoti piemērots ir garš sols, krēsls ar atgāzamu muguras balstu vai gulta ar spilveniem muguras atbalstam.
- 3) Izvēlieties apvidu vēdera labajā vai kreisajā pusē. Tam jābūt vismaz 5 cm no nabas uz abiem sāniem.

Atcerieties! Neinjicējiet sev mazāk kā 5 cm no nabas vai ap rētām vai zilumiem. Mainiet injekcijas vietu no labās un kreiso vēdera pusi atkarībā no tā, kurā apvidū pēdējo reizi injicēts.

- 4) Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu no šļirces. Izmetiet vāciņu. Šļirce ir iepriekš uzpildīta un gatava lietošanai.

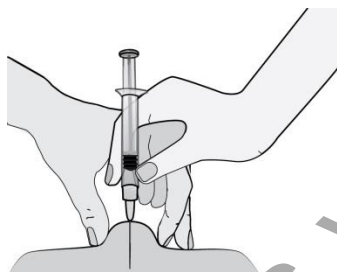


Nespiediet virzuli pirms injicēšanas sev, lai izlaistu gaisa burbuļus. Tas var izraisīt zāļu zudumu. Tiklīdz vāciņš ir noņemts, neļaujiet adatai nekam pieskarties. Tā jūs nodrošināsit, ka adata paliek tīra (sterila).

- 5) Turiet šļirci rokā, ar kuru jūs rakstāt (kā zīmuli), un ar otru roku neliigi satveriet starp rādītājpirkstu un īkšķi nofīrīto vēdera apvidu, lai izveidotu ādas kroku.

Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 6) Turiet šļirci tā, lai adata būtu vērsta uz leju (vertikālā 90° leņķī). Ieduriet adatu visā tās garumā ādas krokā.



- 7) Ar pirkstiem nospiediet uz leju virzuli. Tā jūs ievadīsiet zāles vēdera taukaudos. Turiet ādas kroku visu injekcijas laiku.

- 8) Izvelciet adatu, pavelkot to taisni ārā.



Lai izvairītos no zilumiem, neberzējiet injekcijas vietu pēc tam, kad esat injicējis sev pats.

- 9) Izmetiet izmantoto šļirci tās aizsargapvalkā Jums iedotajā aso priekšmetu tvertnē. Cieši noslēdziet tvertni un nolieciet to bērniem nepieejamā vietā.

Kad tvertne ir pilna, atdodiet to savam ārstam vai mājas aprūpes medmāsai iznīcināšanai. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.

Antikoagulanta terapijas mainīšana

- *Pāreja no Thorinane uz asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns)*
Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši pārtraukt lietot Thorinane.
- *Pāreja no asinis šķidrinošajiem līdzekļiem, ko sauc par K vitamīna antagonistiem (piem., varfarīns), uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot K vitamīna antagonistu. Ārsts lūgs Jums veikt asinsanalīzi, ko sauc par INR, un pastāstīs, kad būtu atbilstoši sākt lietot Thorinane.
- *Pāreja no Thorinane uz ārstēšanu ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu*
Pārtrauciet lietot Thorinane. Sāciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu 0-2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā injekcija, un pēc tam turpiniet tā lietošanu kā parasti.
- *Pāreja no ārstēšanas ar tiešas darbības perorālo antikoagulantu uz Thorinane*
Pārtrauciet lietot tiešas darbības perorālo antikoagulantu. Nesāciet ārstēšanu ar Thorinane, kamēr nav pagājušas 12 stundas pēc tiešas darbības perorāla antikoagulanta pēdējās devas lietošanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Thorinane drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noteikta.

Ja esat lietojis Thorinane vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk lielu vai pārāk mazu Thorinane daudzumu, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu, pat ja nav nekādu problēmu pazīmju. Ja Thorinane nejauši injicē bērnam vai ja bērns nejauši norij šīs zāles, nekavējoties nogādājiet viņu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Thorinane

Ja esat aizmirsis ievadīt zāļu devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Dienasgrāmatas rakstīšana palīdzēs novērst devas izlaišanu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Thorinane

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievadīt Thorinane injekcijas, līdz ārsts nolemj tās pārtraukt. Pārtraucot lietot šīs zāles, var rasties trombs, kas var būt ļoti bīstams.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (zāles, lai samazinātu asiņu recēšanu), Thorinane var izraisīt asiņošanu, kas var būt bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums ir jebkāda asiņošana un tā pati nepārstāj vai ja Jums ir pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts var izlemt paturēt Jūs rūpīgā novērošanā vai mainīt Jūsu zāles.

Ka rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, lūpu, mutes, rīkles vai acu pietūkums, tūlīt pārtrauciet lietot Thorinane un konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šādos gadījumos Jums nekavējoties jāinformē ārsts

- Ja Jums ir jebkādas pazīmes, kas liecina par asinsvada nosprostošanos ar trombu, piemēram:

- krampjveida sāpes, apsārtums, siltuma sajūta vai pietūkums vienā kājā – tie ir dziļo vēnu trombozes simptomi;
 - elpas trūkums, sāpes krūškurvī, samaņas zudums vai asiņu atklepošana – tie ir plaušu embolijas simptomi;
- ja Jums ir sāpīgi izsitumi un tumši sarkanas krāsas plankumi zem ādas, kas neizzūd, tiem uzspiežot. Jūsu ārsts var likt veikt Jums asinsanalīzi, lai pārbaudītu trombocītu skaitu.

Iespējamo blakusparādību kopējais saraksts:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asiņošana.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Viegļāk nekā parasti var veidoties asinsizplūdumi. Tas var būt ar asinīm saistītas problēmas — samazināta trombocītu skaita — dēļ.
- Sārtas krāsas plankumi uz ādas. Lielāka to rašanās iespējamība ir ķermeņa daļā, kurā Jums injicēts Thorinane.
- Ādas izsitumi (nātrene).
- Niezoša, sarkana āda.
- Asinsizplūdums vai sāpes injekcijas vietā.
- Samazināts eritrocītu skaits.
- Liels trombocītu skaits asinīs
- Galvassāpes.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pēkšņas, stipras galvassāpes. Tā var būt pazīme, kas liecina par asiņošanu galvas smadzenēs.
- Jūtīguma un pilnuma sajūta vēderā. Jums varētu būt kuņģa asiņošana.
- Lieli neregulāras formas ādas bojājumi ar pūšiem vai bez tiem.
- Ādas kairinājums (lokāls kairinājums)
- Jūs pamanāt ādas vai acu dzelti, un urīns kļūst tumšāks. Tas varētu būt aknu darbības traucējums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Smaga alerģiska reakcija. Reakcijas var būt, piemēram, šādas: izsitumi, problēmas ar rīšanu vai elpošanu, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs. Lielāka tā iespējamība ir cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Palielināts eozinofilo šūnu skaits asinīs. Jūsu ārsts varēs to pārbaudīt, veicot asinsanalīzes.
- Matu izkrišana.
- Osteoporozes slimība, kad ir lielāka nosliece uz kaulu lūzumiem) pēc ilgstošas lietošanas.
- Tirpums, notirpums un muskuļu vājums (īpaši ķermeņa apakšējā daļā), ja ir veikta spināla punkcija vai spinālā anestēzija.
- Kontroles zudums pār urīnpūsli vai zarnām (tā, ka nevar kontrolēt, kad jāapmeklē tualete).
- Sāpētājums vai mezglis injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thorinane

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto 8 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas izmaiņas šķīduma izskatā.

Thorinane pilnšļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Izmetiet visas neizlietotās zāles.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thorinane satur

- Aktīvā viela ir enoksaparīna nātrija sāls.
Katrs ml satur 100 mg enoksaparīna nātrija sāls.
Katra 1,0 ml pilnšļirce satur 10 000 SV (100 mg) enoksaparīna nātrija sāls.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

Thorinane ārējais izskats un iepakojums

1,0 ml šķīdums caurspīdīgā, bezkrāsainā I klases neitrāla stikla šļirces cilindrā ar piestiprinātu adatu un adatas aizsargu, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un cilindrā polipropilēna virzuļa stieni.

Piegādāts iepakojumos pa 2 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory „Chemical Analysis - Quality Control”
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Grieķija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācijas par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.