

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 2.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 20 mg) in 0,2 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Enoxaparine natrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thorinane is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een tromboliticum of chirurgie vereist.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een acuut non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profilaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profilaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profilaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uiteenlopende orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profilaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofilaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan de buik of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofilaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profilaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparine natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie

Enoxaparine natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparine natrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparine natrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van

4 uur. Indien fibrineringsverschijnselen verschijnen, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparine natrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparine natrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosering bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparine natrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium toegediend worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor dosering bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring < 15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseringsstabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

Indicatie	Doseringsschema
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

- Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Thorinane mag niet langs intramusculaire weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparine natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of injectieflacons voor meerdere doses om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

- SC injectietechniek:

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

De voorgevulde spuiten zijn klaar voor gebruik, de spuit vóór de injectie niet ontluichten om zo verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Niet over de injectieplaats wrijven na de toediening.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

- IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid fysiologische zout- of dextroseoplossing voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose-oplossing in water.

- Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling en duw het overtollige volume eruit zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

- Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een fysiologische zoutoplossing [0,9%] of 5% dextrose-oplossing in water):

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [Volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injectie via een arteriële lijn:

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)*

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparine natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- Bij doses gebruikt voor profylaxe

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- Bij doses gebruikt voor behandeling

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparine natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparine natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparine natrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparine natrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- *Algemeen*

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosering en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

- *Geschiedenis van HIT (>100 dagen)*

Het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparine natrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoiëde natrium of lepirudine).

- *Controle van de bloedplaatjes*

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparine natrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparine natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

- *Hemorragie*

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparine natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij handelingen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

- *Laboratoriumtests*

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparine natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparine natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparine natrium te controleren.

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3). Er zijn zeldzame gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met doseringsschema's van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen kan nog groter zijn wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparine natrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulant effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparine natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

In geval de arts beslist een anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

- *Huidnecrose/cutane vasculitis*

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

- *Percutane coronaire revascularisatieprocedures*

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparine natrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparine natrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparine natrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na

6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

- *Acute infectieuze endocarditis*

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

- *Kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparine natrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

- *Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparine natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparine natrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

- *Ouderen*

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische doses ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische doses. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

- *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparine natrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylaxe (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

- *Leverinsufficiëntie*

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Laag gewicht*

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparine natrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *De obese patiënt*

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

- *Hyperkaliëmie*

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijniere onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

- *Traceerbaarheid*

LMWH's zijn biologische geneesmiddelen. Om de traceerbaarheid van LMWH te verbeteren, wordt aanbevolen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de merknaam en het partijnummer van het toegediende product noteren in het patiëntendossier.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- *Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)*

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparine natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparine natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparine natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40
- systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparine natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparine natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparine natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparine natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparine natrium is onwaarschijnlijk. Thorinane kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparine natrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparine natrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparine natrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparine natrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparine natrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparine natrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van diepe veneuze trombose na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparine natrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de

behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparine natrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Samenvattende lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose
- Zelden: Eosinofilie*
- Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

- Vaak: Allergische reactie
- Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

- Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

- Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

- Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)
- Soms: Hepatocellulair leverletsel*
- Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem
- Soms: Bulleuze dermatitis
- Zelden: Alopecia*
- Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques) Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

- Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)
- Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

- Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden samen met geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito-neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

Trombocytopenie en trombocytose

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Vaak: Trombocytose^β Trombocytopenie Zeer zelden: Immunoallergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatri sche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschi jnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparine natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparine natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulant effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparine natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulant effect van 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium indien de enoxaparine natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium kan worden toegediend indien de enoxaparine natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparine natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparine natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Thorinane is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparine natrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparine natrium.

Wanneer enoxaparine natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

- Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparine natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008		
[#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparine natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparine natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparine natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparine natrium en de placebogroep.

- Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparine natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparine natrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparine natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparine natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparine natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparine natrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9); $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende <3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparine natrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die			

beschouwd worden als trombo-embolisch veroorzaakt

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van diepe veneuze trombose met of zonder pulmonaire embolie

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparine natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparine natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weer gegeven.

	Enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	3 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparine natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparine natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur

(100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij SC enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparine natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparine natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparine natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparine natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparine natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,6% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparine natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl

de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparine natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen doseringen na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparine natrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en doseringsschema's kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn boven de aanbevolen doses.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaalde toedieningen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparine natrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparine natrium is een geneesmiddel met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparine natrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparine natrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparine natrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale

plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparine natrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparine natrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparine natrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfocytencellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie-test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie-test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparine natrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparine natrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Subcutane injectie

Thorinane mag niet gemengd worden met andere injecties of infusies.

Intraveneuze (bolus)injectie uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

2 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,2 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een blauwe polypropyleen plunjerstaaf.

Verpakkingen van 2 en 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPUIT

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

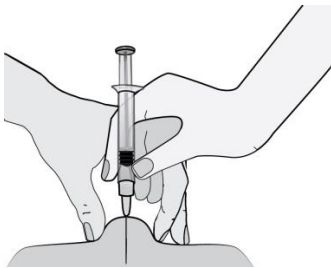


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.
- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spruit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 4.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 40 mg) in 0,4 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Enoxaparine natrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thorinane is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een tromboliticum of chirurgie vereist.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een acuut non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uiteenlopende orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan de buik of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparine natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van diep veneuze trombose en pulmonaire embolie

Enoxaparine natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparine natrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparine natrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van

4 uur. Indien fibrineringsverschijnselen verschijnen, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparine natrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparine natrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosering bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparine natrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium toegediend worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor dosering bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring < 15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseringsstabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

- Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Thorinane mag niet langs intramusculaire weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparine natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of injectieflacons voor meerdere doses om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

- SC injectietechniek:

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

De voorgevulde spuiten zijn klaar voor gebruik, de spuit vóór de injectie niet ontluichten om zo verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Niet over de injectieplaats wrijven na de toediening.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

- IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid fysiologische zout- of dextroseoplossing voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose-oplossing in water.

- Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling en duw het overtollige volume eruit zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

- Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een fysiologische zoutoplossing [0,9%] of 5% dextrose-oplossing in water):

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [Volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injectie via een arteriële lijn:

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)*

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombintijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparine natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- Bij doses gebruikt voor profylaxe

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- Bij doses gebruikt voor behandeling

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparine natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparine natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparine natrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparine natrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- *Algemeen*

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosering en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

- *Geschiedenis van HIT (>100 dagen)*

Het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparine natrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoiëde natrium of lepirudine).

- *Controle van de bloedplaatjes*

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparine natrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparine natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

- *Hemorragie*

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparine natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij handelingen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

- *Laboratoriumtests*

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparine natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparine natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparine natrium te controleren.

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3). Er zijn zeldzame gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met doseringsschema's van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen kan nog groter zijn wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparine natrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulant effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparine natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

In geval de arts beslist een anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

- *Huidnecrose/cutane vasculitis*

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

- *Percutane coronaire revascularisatieprocedures*

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparine natrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparine natrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparine natrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na

6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

- *Acute infectieuze endocarditis*

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

- *Kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparine natrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

- *Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparine natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparine natrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

- *Ouderen*

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische doses ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische doses. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

- *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparine natrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylaxe (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

- *Leverinsufficiëntie*

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Laag gewicht*

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparine natrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *De obese patiënt*

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

- *Hyperkaliëmie*

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

- *Traceerbaarheid*

LMWH's zijn biologische geneesmiddelen. Om de traceerbaarheid van LMWH te verbeteren, wordt aanbevolen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de merknaam en het partijnummer van het toegediende product noteren in het patiëntendossier.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- *Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)*

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparine natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparine natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac;
andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en
anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparine natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40
- systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparine natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparine natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparine natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparine natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparine natrium is onwaarschijnlijk. Thorinane kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparine natrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparine natrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparine natrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparine natrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparine natrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparine natrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van diepe veneuze trombose na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparine natrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de

behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparine natrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Samenvattende lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose
- Zelden: Eosinofilie*
- Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

- Vaak: Allergische reactie
- Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

- Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

- Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

- Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)
- Soms: Hepatocellulair leverletsel*
- Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem
- Soms: Bulleuze dermatitis
- Zelden: Alopecia*
- Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques) Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

- Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)
- Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

- Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden samen met geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito-neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

Trombocytopenie en trombocytose

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Vaak: Trombocytose^β Trombocytopenie Zeer zelden: Immunoallergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparine natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparine natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulant effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparine natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulant effect van 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium indien de enoxaparine natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium kan worden toegediend indien de enoxaparine natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparine natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparine natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Thorinane is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparine natrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparine natrium. Wanneer enoxaparine natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

- Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparine natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008		
[#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparine natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparine natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparine natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparine natrium en de placebogroep.

- Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparine natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparine natrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparine natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparine natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparine natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparine natrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparine natrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als trombo-embolisch veroorzaakt			

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van diepe veneuze trombose met of zonder pulmonaire embolie

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparine natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparine natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	1 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparine natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparine natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij SC enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de

12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparine natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparine natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparine natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparine natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparine natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparine natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparine natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen doseringen na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparine natrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en doseringsschema's kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolumen en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn boven de aanbevolen doses.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaalde toedieningen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparine natrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparine natrium is een geneesmiddel met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparine natrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparine natrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd niet toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparine natrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparine natrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparine natrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparine natrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparine natrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparine natrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Subcutane injectie

Thorinane mag niet gemengd worden met andere injecties of infusies.

Intraveneuze (bolus) injectie uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voorgepulde spuit

2 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose 8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,4 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een gele polypropyleen plunjerstaaf.

Verpakkingen van 2 en 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPUIT

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

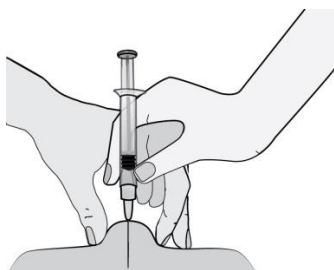


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.
- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spruit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 6.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 60 mg) in 0,6 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Enoxaparine natrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thorinane is geïndiceerd voor volwassenen als:

- Profylaxe van veneuze trombo-embolie, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische, algemene of oncologische chirurgie ondergaan.
- Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten die aan bed zijn gebonden vanwege acute ziekten zoals acuut hartfalen, acuut respiratoir falen, ernstige infecties, alsmede exacerbatie van reumatische aandoeningen met immobilisatie van de patiënt tot gevolg (van toepassing op sterktes van 40 mg/0,4 ml).
- Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), gecompliceerd of ongecompliceerd door pulmonaire embolie.
- Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q-wave-myocardinfarct in combinatie met acetylsalicylzuur (ASZ).
- Behandeling van acuut ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI), waaronder patiënten die conservatief behandeld zullen worden of die later percutane coronaire angioplastiek ondergaan (van toepassing op sterktes van 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml en 100 mg/1 ml).
- Preventie van bloedklonters in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uiteenlopende orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan de buik of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparine natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie

Enoxaparine natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparine natrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparine natrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparine natrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjetherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjetherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparine natrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosering bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparine natrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium toegediend worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor dosering bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseringstabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

- Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Thorinane mag niet langs intramusculaire weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparine natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voor gevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of injectieflacons voor meerdere doses om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

- SC injectietechniek:

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

De voorgevulde spuiten zijn klaar voor gebruik, de spuit vóór de injectie niet ontluchten om zo verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Niet over de injectieplaats wrijven na de toediening.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

- IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):
Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.
Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid fysiologische zout- of dextroseoplossing voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose-oplossing in water.

- Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling en duw het overtollige volume eruit zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

- Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een fysiologische zoutoplossing [0,9%] of 5% dextrose-oplossing in water):

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [Volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- **Injectie via een arteriële lijn:**

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia

- **Wissel tussen enoxaparine natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)**

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparine natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparine natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparine natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparine natrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparine natrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen,

- wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

• Algemeen

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosering en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

• Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis van immuurgemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparine natrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparöide natrium of lepirudine).

• Controle van de bloedplaatjes

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparine natrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparine natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

• Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparine natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep

- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

- *Laboratoriumtests*

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparine natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatie tijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparine natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparine natrium te controleren.

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3). Er zijn zeldzame gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met doseringsschema's van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen kan nog groter zijn wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparine natrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Placering of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparine natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

In geval de arts beslist een anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

- *Huidnecrose/cutane vasculitis*

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

- *Percutane coronaire revascularisatieprocedures*

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparine natrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient

de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparine natrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparine natrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

- *Acute infectieuze endocarditis*

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

- *Kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparine natrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

- *Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparine natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparine natrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

- *Ouderen*

Er is geen verhoogde bloedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische doses ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingscomplicaties bij therapeutische doses. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

- *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparine natrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat te behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylaxe (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

- *Leverinsufficiëntie*

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Laag gewicht*

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparine natrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *De obese patiënt*

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

- *Hyperkaliëmie*

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijniere onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

- *Traceerbaarheid*

LMWH's zijn biologische geneesmiddelen. Om de traceerbaarheid van LMWH te verbeteren, wordt aanbevolen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de merknaam en het partijnummer van het toegediende product noteren in het patiëntendossier.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- *Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)*

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparine natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparine natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparine natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40

- systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparine natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparine natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparine natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparine natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparine natrium is onwaarschijnlijk. Thorinane kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparine natrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparine natrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparine natrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparine natrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparine natrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparine natrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van diepe veneuze trombose na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en

ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparine natrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparine natrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Samenvattende lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose
- Zelden: Eosinofilie*
- Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

- Vaak: Allergische reactie
- Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

- Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

- Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaaandoeningen

- Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)
- Soms: Hepatocellulair leverletsel*
- Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem
- Soms: Bulleuze dermatitis
- Zelden: Alopecia*
- Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfilteerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

- Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)
- Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

- Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden samen met geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	Zeer vaak: Hemorragie^a <i>Zelden: Retroperito- neale hemorragie</i>	Vaak: Hemorragie^a	Zeer vaak: Hemorragie^a <i>Soms: Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie</i>	Vaak: Hemorragie^a <i>Zelden: Retroperito- neale hemorragie</i>	Vaak: Hemorragie^a <i>Soms: Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie</i>

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

Trombocytopenie en trombocytose

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Ze er vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Ze er vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Vaak: Trombocytose^β Trombocytopenie <i>Ze</i> er zelden: Immuno- allergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparine natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparine natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulantie effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparine natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulantie effect van 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium indien de enoxaparine natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium kan worden toegediend indien de enoxaparine natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparine natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparine natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Thorinane is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparine natrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedsomloop. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparine natrium. Wanneer enoxaparine natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

- Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparine natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008		
[#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparine natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparine natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparine natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparine natrium en de placebogroep.

- Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparine natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparine natrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparine natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparine natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparine natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparine natrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparine natrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als trombo-embolisch veroorzaakt			

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van diepe veneuze trombose met of zonder pulmonaire embolie

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparine natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparine natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	1 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparine natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparine natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij SC enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de

12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparine natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparine natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparine natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparine natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparine natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparine natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparine natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen doseringen na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparine natrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en doseringsschema's kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolumen en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn boven de aanbevolen doses.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaalde toedieningen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparine natrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparine natrium is een geneesmiddel met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparine natrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparine natrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparine natrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparine natrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparine natrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparine natrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparine natrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparine natrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Subcutane injectie

Thorinane mag niet gemengd worden met andere injecties of infusies.

Intraveneuze (bolus) injectie uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voorgepulde spuit

2 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose 8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,6 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een oranje polypropyleen plunjerstaaf.

Verpakkingen van 2 en 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPUIT

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

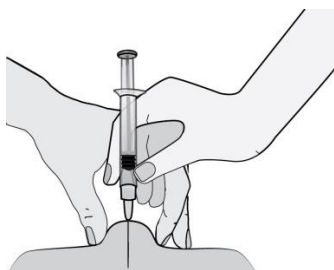


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.
- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spruit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 8.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 80 mg) in 0,8 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Enoxaparine natrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thorinane is geïndiceerd voor volwassenen als:

- Profylaxe van veneuze trombo-embolie, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische, algemene of oncologische chirurgie ondergaan.
- Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten die aan bed zijn gebonden vanwege acute ziekten zoals acuut hartfalen, acuut respiratoir falen, ernstige infecties, alsmede exacerbatie van reumatische aandoeningen met immobilisatie van de patiënt tot gevolg (van toepassing op sterktes van 40 mg/0,4 ml).
- Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), gecompliceerd of ongecompliceerd door pulmonaire embolie.
- Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q-wave-myocardinfarct in combinatie met acetylsalicylzuur (ASZ).
- Behandeling van acuut ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI), waaronder patiënten die conservatief behandeld zullen worden of die later percutane coronaire angioplastiek ondergaan (van toepassing op sterktes van 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml en 100 mg/1 ml).
- Preventie van bloedklonters in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uiteenlopende orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan de buik of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparine natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie

Enoxaparine natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparine natrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparine natrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparine natrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjetherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjetherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparine natrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosering bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparine natrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium toegediend worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor dosering bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseringstabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

- Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Thorinane mag niet langs intramusculaire weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparine natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voor gevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of injectieflacons voor meerdere doses om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

- SC injectietechniek:

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

De voorgevulde spuiten zijn klaar voor gebruik, de spuit vóór de injectie niet ontluchten om zo verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Niet over de injectieplaats wrijven na de toediening.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

- IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):
Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.
Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid fysiologische zout- of dextroseoplossing voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose-oplossing in water.

- Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling en duw het overtollige volume eruit zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

- Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een fysiologische zoutoplossing [0,9%] of 5% dextrose-oplossing in water):

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [Volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis		Te injecteren volume
	30 IE/kg (0,3 mg/kg)		bij verdunning tot een
			eindconcentratie van
[kg]	IE	[mg]	300 IE (3 mg)/ml
			[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- **Injectie via een arteriële lijn:**

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia

- **Wissel tussen enoxaparine natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)**

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparine natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparine natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparine natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparine natrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparine natrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen,

- wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

• Algemeen

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosering en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

• Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis van immuurgemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparine natrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparöide natrium of lepirudine).

• Controle van de bloedplaatjes

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparine natrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparine natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

• Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparine natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep

- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

- *Laboratoriumtests*

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparine natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatie tijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparine natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparine natrium te controleren.

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3). Er zijn zeldzame gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met doseringsschema's van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen kan nog groter zijn wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparine natrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Placering of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparine natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

In geval de arts beslist een anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

- *Huidnecrose/cutane vasculitis*

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

- *Percutane coronaire revascularisatieprocedures*

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparine natrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient

de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparine natrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparine natrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

- *Acute infectieuze endocarditis*

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

- *Kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparine natrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

- *Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparine natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparine natrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

- *Ouderen*

Er is geen verhoogde bloedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische doses ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingscomplicaties bij therapeutische doses. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

- *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparine natrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat te behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylaxe (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

- *Leverinsufficiëntie*

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Laag gewicht*

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparine natrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *De obese patiënt*

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

- *Hyperkaliëmie*

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijniere onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

- *Traceerbaarheid*

LMWH's zijn biologische geneesmiddelen. Om de traceerbaarheid van LMWH te verbeteren, wordt aanbevolen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de merknaam en het partijnummer van het toegediende product noteren in het patiëntendossier.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- *Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)*

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparine natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparine natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac

andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparine natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40

- systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparine natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparine natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparine natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparine natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparine natrium is onwaarschijnlijk. Thorinane kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparine natrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparine natrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparine natrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparine natrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparine natrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparine natrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van diepe veneuze trombose na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en

ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparine natrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparine natrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Samenvattende lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose
- Zelden: Eosinofilie*
- Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

- Vaak: Allergische reactie
- Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

- Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

- Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaaandoeningen

- Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)
- Soms: Hepatocellulair leverletsel*
- Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem
- Soms: Bulleuze dermatitis
- Zelden: Alopecia*
- Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfilteerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

- Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)
- Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

- Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden samen met geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

Trombocytopenie en trombocytose

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Vaak: Trombocytose^β Trombocytopenie Zeer zelden: Immunoallergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatri sche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparine natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparine natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulant effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparine natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulant effect van 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium indien de enoxaparine natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium kan worden toegediend indien de enoxaparine natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparine natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparine natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Thorinane is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparine natrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparine natrium.

Wanneer enoxaparine natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

- Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparine natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008		
[#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparine natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparine natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparine natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparine natrium en de placebogroep.

- Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparine natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparine natrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparine natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparine natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparine natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparine natrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9); $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende <3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparine natrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die			

beschouwd worden als trombo-embolisch veroorzaakt

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van diepe veneuze trombose met of zonder pulmonaire embolie

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparine natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparine natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	3 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparine natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparine natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur

(100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij SC enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparine natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparine natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparine natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparine natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparine natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,6% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparine natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl

de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparine natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen doseringen na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparine natrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en doseringsschema's kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn boven de aanbevolen doses.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparine natrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparine natrium is een geneesmiddel met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparine natrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparine natrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparine natrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale

plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparine natrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparine natrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparine natrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfocytencellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparine natrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparine natrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Subcutane injectie

Thorinane mag niet gemengd worden met andere injecties of infusies.

Intraveneuze (bolus)injectie uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

2 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,8 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een rode polypropyleen plunjerstaaf.

Verpakkingen van 2 en 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

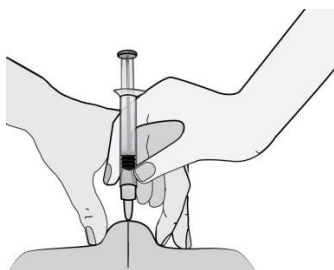


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.
- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spruit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1,0 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 10.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 100 mg) in 1 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Enoxaparine natrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thorinane is geïndiceerd voor volwassenen als:

- Profylaxe van veneuze trombo-embolie, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische, algemene of oncologische chirurgie ondergaan.
- Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten die aan bed zijn gebonden vanwege acute ziekten zoals acuut hartfalen, acuut respiratoir falen, ernstige infecties, alsmede exacerbatie van reumatische aandoeningen met immobilisatie van de patiënt tot gevolg (van toepassing op sterktes van 40 mg/0,4 ml).
- Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), gecompliceerd of ongecompliceerd door pulmonaire embolie.
- Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q-wave-myocardinfarct in combinatie met acetylsalicylzuur (ASZ).
- Behandeling van acuut ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI), waaronder patiënten die conservatief behandeld zullen worden of die later percutane coronaire angioplastiek ondergaan (van toepassing op sterktes van 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml en 100 mg/1 ml).
- Preventie van bloedklonters in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uiteenlopende orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan de buik of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparine natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie

Enoxaparine natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparine natrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparine natrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparine natrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparine natrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosering bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparine natrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium toegediend worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor dosering bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseringstabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

Indicatie	Doseringsschema
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

- Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Thorinane mag niet langs intramusculaire weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparine natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie of onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of injectieflacons voor meerdere doses om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

- SC injectietechniek:

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

De voorgevulde spuiten zijn klaar voor gebruik, de spuit vóór de injectie niet ontluichten om zo verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling

gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Niet over de injectieplaats wrijven na de toediening.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

- IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid fysiologische zout- of dextroseoplossing voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose-oplossing in water.

- Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling en duw het overtollige volume eruit zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

- Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een fysiologische zoutoplossing [0,9%] of 5% dextrose-oplossing in water):

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [Volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht		Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg]	
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injectie via een arteriële lijn:

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia

- Wissel tussen enoxaparine natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparine natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparine natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparine natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparine natrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparine natrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten

- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

• *Algemeen*

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosering en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

• *Geschiedenis van HIT (>100 dagen)*

Het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparine natrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoiide natrium of lepirudine).

• *Controle van de bloedplaatjes*

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparine natrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten, en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparine natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

• *Hemorragie*

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparine natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

- *Laboratoriumtests*

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparine natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparine natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparine natrium te controleren.

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3). Er zijn zeldzame gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met doseringsschema's van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen kan nog groter zijn wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparine natrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparine natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

In geval de arts beslist een anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

- *Huidnecrose/cutane vasculitis*

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

- *Percutane coronaire revascularisatieprocedures*

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparine natrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparine natrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparine natrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na

6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

- *Acute infectieuze endocarditis*

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

- *Kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparine natrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

- *Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparine natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparine natrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

- *Ouderen*

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische doses ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische doses. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

- *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparine natrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylaxe (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

- *Leverinsufficiëntie*

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Laag gewicht*

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparine natrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *De obese patiënt*

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

- *Hyperkaliëmie*

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijniere onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

- *Traceerbaarheid*

LMWH's zijn biologische geneesmiddelen. Om de traceerbaarheid van LMWH te verbeteren, wordt aanbevolen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de merknaam en het partijnummer van het toegediende product noteren in het patiëntendossier.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- *Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)*

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparine natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparine natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolitica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparine natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40
- systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparine natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparine natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparine natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparine natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparine natrium is onwaarschijnlijk. Thorinane kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparine natrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparine natrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparine natrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparine natrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van diepe veneuze trombose bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparine natrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparine natrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van diepe veneuze trombose na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparine natrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de

behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparine natrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Samenvattende lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose
- Zelden: Eosinofilie*
- Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

- Vaak: Allergische reactie
- Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

- Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

- Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

- Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)
- Soms: Hepatocellulair leverletsel*
- Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem
- Soms: Bulleuze dermatitis
- Zelden: Alopecia*
- Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques) Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

- Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)
- Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

- Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden samen met geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito-neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

Trombocytopenie en trombocytose

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Zeer vaak: Trombocytose^β Vaak: Trombocytopenie	Soms: Trombocytopenie	Vaak: Trombocytose^β Trombocytopenie Zeer zelden: Immunoallergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschuinselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparine natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparine natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulant effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparine natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulant effect van 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium indien de enoxaparine natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium kan worden toegediend indien de enoxaparine natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparine natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparine natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Thorinane is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparine natrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparine natrium.

Wanneer enoxaparine natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

- Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparine natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008		
[#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparine natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparine natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparine natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparine natrium en de placebogroep.

- Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparine natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparine natrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparine natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparine natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparine natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparine natrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9); $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende <3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparine natrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die			

beschouwd worden als trombo-embolisch veroorzaakt

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van diepe veneuze trombose met of zonder pulmonaire embolie

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparine natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparine natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	3 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	1 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparine natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparine natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur

(100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij SC enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparine natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparine natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparine natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparine natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparine natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,6% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparine natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl

de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparine natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen doseringen na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparine natrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en doseringsschema's kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn boven de aanbevolen doses.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaalde toedieningen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparine natrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparine natrium is een geneesmiddel met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparine natrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparine natrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparine natrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale

plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparine natrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparine natrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparine natrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfocytencellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie-test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie-test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparine natrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparine natrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Subcutane injectie

Thorinane mag niet gemengd worden met andere injecties of infusies.

Intraveneuze (bolus)injectie uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

2 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,0 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen plunjerstaaf.

Verpakkingen van 2 en 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPUIT

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

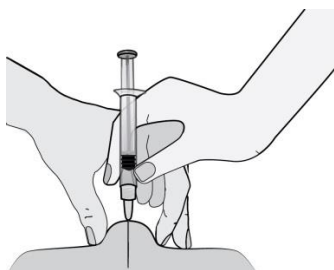


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.
- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spruit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENCING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
CHINA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF CHEMISTRY,
SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRIEKENLAND

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NACOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2 of 10)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie
enoxaparine natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit (0,2 ml) bevat 2.000 IE (20 mg) enoxaparine natrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2 voorgevulde spuiten

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan en intraveneus gebruik.

Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinsky laan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2 of 10)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie
enoxaparine natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit (0,4 ml) bevat 4.000 IE (40 mg) enoxaparine natrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2 voorgevulde spuiten

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiting.

Subcutaan en intraveneus gebruik.

Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinsky laan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2 of 10)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie
enoxaparine natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit (0,6 ml) bevat 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2 voorgevulde spuiten

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiting.

Subcutaan en intraveneus gebruik.

Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2 of 10)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
enoxaparine natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit (0,8 ml) bevat 8.000 IE (80 mg) enoxaparine natrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2 voorgevulde spuiten

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiting.

Subcutaan en intraveneus gebruik.

Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. Informatie in Braille

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk – voor mensen leesbare gegevens

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2 of 10)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1,0 ml oplossing voor injectie
enoxaparine natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit (1 ml) bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparine natrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2 voorgevulde spuiten

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan en intraveneus gebruik

Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinsky laan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1,0 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Thorinane 10.000 IE (100 mg)/1,0 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie enoxaparine natrium

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thorinane bevat als werkzame stof enoxaparine natrium; dit is een zogenaamde 'laagmoleculairgewicht heparine' (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Thorinane werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Thorinane kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels in uw bloed.
- het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparine natrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Thorinane voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Thorinane niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Thorinane gebruikt, indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie ‘Operaties en anesthesie’): tussen het gebruik van Thorinane en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek hieronder – ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thorinane nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - gebruikt als bloedverdunner
- Aspirine (ook bekend als acetylsalicylzuur of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook rubriek 3, 'Van antistollingsmiddel veranderen')
- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, waterafdrijvende pillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en narcose

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Thorinane gebruikt. Zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Thorinane heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Het advies is om de merknaam en het partijnummer van het product dat u gebruikt te laten noteren door uw professionele zorgverlener.

Thorinane bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Thorinane toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van dit middel en moet u het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).
- Dit middel wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Dit middel kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.

- Dit middel kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Dit middel niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel u van het geneesmiddel krijgt. De hoeveelheid Thorinane die u krijgt, hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
- Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Thorinane.

1. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten

- De aanbevolen dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht iedere dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

2. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:

❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte minder mobiel bent*

- De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Thorinane.
- Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
- Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Thorinane krijgen toegediend.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

❖ *Na een hartaanval*

Thorinane kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of NSTEMI (non-ST-elevatie-myocardinfarct). De hoeveelheid Thorinane die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De aanbevolen dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Thorinane wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook dit middel als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Thorinane die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst dit middel heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Thorinane ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend (intraveneuze injectie Thorinane 300 mg/3 ml).

3. Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine
- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
 - Thorinane wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

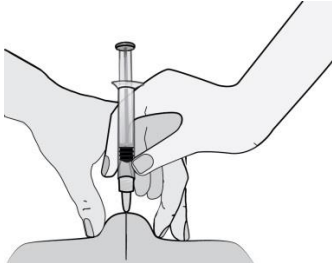


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie.**

- 6) Houd de **spuut** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.

- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spuit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Thorinane op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Thorinane*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt beginnen.
- *Overstappen van Thorinane op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen*
Stop met het gebruik van dit middel. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.

- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddel op Thorinane*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met dit middel tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Thorinane is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Thorinane heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Thorinane injecteert of inslikt, breng het dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals bij gelijksoortige geneesmiddelen (middelen die de vorming van bloedstolsels verminderen) kan dit middel een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diepe veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Thorinane heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige wonden in de huid met of zonder blaren
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- U bemerkt dat de kleur van uw huid of ogen geel wordt en dat uw urine donkerder van kleur wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van de oplossing opmerkt.

De Thorinane voorgevulde spuiten zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 100 mg enoxaparinenatrium.
Elke voorgevulde spuit van 0,2 ml bevat 2000 IE (20 mg) enoxaparinenatrium
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Thorinane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

0,2 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuit met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen zuigerstaaf.

Geleverd in verpakkingen van 2 of 10 voorgevulde spuiten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis – Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athene, Attiki 15771
Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie enoxaparine natrium

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thorinane bevat als werkzame stof enoxaparine natrium; dit is een zogenaamde 'laagmoleculairgewicht heparine' (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Thorinane werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Thorinane kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels in uw bloed.
- het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparine natrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Thorinane voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Thorinane niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Thorinane gebruikt, indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie ‘Operaties en anesthesie’): tussen het gebruik van Thorinane en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek hieronder – ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thorinane nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - gebruikt als bloedverdunner
- Aspirine (ook bekend als acetylsalicylzuur of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook rubriek 3, 'Van antistollingsmiddel veranderen')
- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, waterafdrijvende pillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en narcose

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Thorinane gebruikt. Zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Thorinane heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Het advies is om de merknaam en het partijnummer van het product dat u gebruikt te laten noteren door uw professionele zorgverlener.

Thorinane bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Thorinane toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van dit middel en moet u het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).
- Dit middel wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Dit middel kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.

- Dit middel kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Dit middel niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel u van het geneesmiddel krijgt. De hoeveelheid Thorinane die u krijgt, hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
- Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Thorinane.

4. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten

- De aanbevolen dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht iedere dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

5. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:

❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte minder mobiel bent*

- De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Thorinane.
- Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
- Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Thorinane krijgen toegediend.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

❖ *Na een hartaanval*

Thorinane kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of NSTEMI (non-ST-elevatie-myocardinfarct). De hoeveelheid Thorinane die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De aanbevolen dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Thorinane wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook dit middel als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Thorinane die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst dit middel heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Thorinane ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend (intraveneuze injectie Thorinane 300 mg/3 ml).

6. Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine
- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
 - Thorinane wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

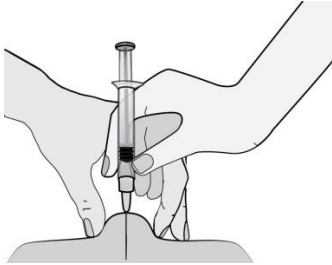


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie.**

- 6) Houd de **spuut** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.

- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spuit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Thorinane op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Thorinane*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt beginnen.
- *Overstappen van Thorinane op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen*
Stop met het gebruik van dit middel. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.

- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddel op Thorinane*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met dit middel tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Thorinane is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Thorinane heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Thorinane injecteert of inslikt, breng het dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals bij gelijksoortige geneesmiddelen (middelen die de vorming van bloedstolsels verminderen) kan dit middel een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diepe veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Thorinane heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige wonden in de huid met of zonder blaren
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- U bemerkt dat de kleur van uw huid of ogen geel wordt en dat uw urine donkerder van kleur wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van de oplossing opmerkt.

De Thorinane voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 100 mg enoxaparinenatrium.
Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 4000 IE (40 mg) enoxaparinenatrium
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Thorinane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

0,4 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuit met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen zuigerstaaf.

Geleverd in verpakkingen van 2 of 10 voorgevulde spuit.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsoorten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis – Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie enoxaparine natrium

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thorinane bevat als werkzame stof enoxaparine natrium; dit is een zogenaamde 'laagmoleculairgewicht heparine' (*low-molecular-weight heparin - LMWH*).

Thorinane werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Thorinane kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels in uw bloed.
- het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparine natrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Thorinane voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Thorinane niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Thorinane gebruikt, indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie ‘Operaties en anesthesie’): tussen het gebruik van Thorinane en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek hieronder – ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thorinane nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - gebruikt als bloedverdunner
- Aspirine (ook bekend als acetylsalicylzuur of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook rubriek 3, 'Van antistollingsmiddel veranderen')
- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, waterafdrijvende pillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en narcose

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Thorinane gebruikt. Zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Thorinane heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Het advies is om de merknaam en het partijnummer van het product dat u gebruikt te laten noteren door uw professionele zorgverlener.

Thorinane bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Thorinane toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van dit middel en moet u het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).
- Dit middel wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Dit middel kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.

- Dit middel kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Dit middel niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel u van het geneesmiddel krijgt. De hoeveelheid Thorinane die u krijgt, hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
- Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Thorinane.

7. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten

- De aanbevolen dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht iedere dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

8. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:

❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte minder mobiel bent*

- De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Thorinane.
- Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
- Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Thorinane krijgen toegediend.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

❖ *Na een hartaanval*

Thorinane kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of NSTEMI (non-ST-elevatie-myocardinfarct). De hoeveelheid Thorinane die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De aanbevolen dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Thorinane wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook dit middel als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Thorinane die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst dit middel heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Thorinane ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend (intraveneuze injectie Thorinane 300 mg/3 ml).

9. Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine
- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
 - Thorinane wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

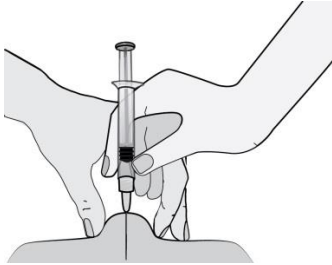


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie.**

- 6) Houd de **spuut** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.

- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spuit en beschermnauls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Thorinane op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Thorinane*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt beginnen.
- *Overstappen van Thorinane op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen*
Stop met het gebruik van dit middel. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.

- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddel op Thorinane*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met dit middel tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Thorinane is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Thorinane heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Thorinane injecteert of inslikt, breng het dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals bij gelijksoortige geneesmiddelen (middelen die de vorming van bloedstolsels verminderen) kan dit middel een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diepe veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Thorinane heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige wonden in de huid met of zonder blaren
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- U bemerkt dat de kleur van uw huid of ogen geel wordt en dat uw urine donkerder van kleur wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van de oplossing opmerkt.

De Thorinane voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 100 mg enoxaparinenatrium.
Elke voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat 6000 IE (60 mg) enoxaparinenatrium
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Thorinane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

0,6 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuit met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen zuigerstaaf.

Geleverd in verpakkingen van 2 of 10 voorgevulde spuiten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsoorten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis – Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie enoxaparine natrium

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thorinane bevat als werkzame stof enoxaparine natrium; dit is een zogenaamde ‘laagmoleculairgewicht heparine’ (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Thorinane werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Thorinane kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels in uw bloed.
- het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparine natrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze

stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.

- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Thorinane voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Thorinane niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Thorinane gebruikt indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie 'Operaties en anesthesie'): tussen het gebruik van Thorinane en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek hieronder – 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thorinane nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - gebruikt als bloedverdunner
- Aspirine (ook bekend als acetylsalicylzuur of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook rubriek 3, 'Van antistollingsmiddel veranderen')

- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, waterafdrijvende pillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en narcose

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Thorinane gebruikt. Zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Thorinane heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Het advies is om de merknaam en het partijnummer van het product dat u gebruikt te laten noteren door uw professionele zorgverlener.

Thorinane bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.-

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Thorinane toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van dit middel en moet u het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).
- Dit middel wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Dit middel kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.
- Dit middel kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Dit middel niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel u van het geneesmiddel krijgt. De hoeveelheid Thorinane die u krijgt, hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
 - Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Thorinane.
10. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten
- De aanbevolen dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht iedere dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
 - Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.
11. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
- ❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte minder mobiel bent*
 - De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Thorinane.
 - Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
 - Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Thorinane krijgen toegediend.
 - Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.
 - ❖ *Na een hartaanval*
 Thorinane kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of NSTEMI (non-ST-elevatie-myocardinfarct). De hoeveelheid Thorinane die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De aanbevolen dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Thorinane wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook dit middel als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Thorinane die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst dit middel heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Thorinane ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend (intraveneuze injectie Thorinane 300 mg/3 ml).

12. Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine

- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.

Thorinane wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere

kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

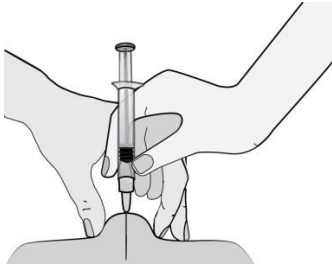


Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooï vast gedurende de injectie.
- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spuit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Thorinane op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Thorinane*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt beginnen.
- *Overstappen van Thorinane op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen*
Stop met het gebruik van dit middel. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.
- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddel op Thorinane*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met dit middel tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Thorinane is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Thorinane heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Thorinane injecteert of inslikt, breng het dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals bij gelijksoortige geneesmiddelen (middelen die de vorming van bloedstolsels verminderen) kan dit middel een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diepe veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.

- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Thorinane heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige wonden in de huid met of zonder blaren.
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- U bemerkt dat de kleur van uw huid of ogen geel wordt en dat uw urine donkerder van kleur wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van de oplossing opmerkt.

De Thorinane voorgevulde spuiten zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.
Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 100 mg enoxaparinenatrium.
Elke voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 8000 IE (80 mg) enoxaparinenatrium
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Thorinane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

0,8 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuit met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen zuigerstaaf.

Geleverd in verpakkingen van 2 of 10 voorgevulde spuiten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis – Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athene, Attiki 15771
Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thorinane 10000 IE (100 mg)/1,0 ml oplossing voor injectie enoxaparine natrium

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Thorinane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thorinane bevat als werkzame stof enoxaparine natrium; dit is een zogenaamde 'laagmoleculairgewicht heparine' (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Thorinane werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Thorinane kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels in uw bloed.
- het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- - U bent allergisch voor enoxaparine natrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel.

Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.

- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Thorinane voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Thorinane niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Thorinane gebruikt indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie ‘Operaties en anesthesie’): tussen het gebruik van Thorinane en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek hieronder – ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thorinane nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - gebruikt als bloedverdunner
- Aspirine (ook bekend als acetylsalicylzuur of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook rubriek 3, ‘Van antistollingsmiddel veranderen’)

- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, waterafdrijvende pillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en narcose

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Thorinane gebruikt. Zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Thorinane heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Het advies is om de merknaam en het partijnummer van het product dat u gebruikt te laten noteren door uw professionele zorgverlener.

Thorinane bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen natriumloos.-

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Thorinane toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van dit middel en moet u het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).
- Dit middel wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Dit middel kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.
- Dit middel kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Dit middel niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel u van het geneesmiddel krijgt. De hoeveelheid Thorinane die u krijgt, hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
- Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Thorinane.

13. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten

- De aanbevolen dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht iedere dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

14. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:

❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte minder mobiel bent*

- De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Thorinane.
- Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
- Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Thorinane krijgen toegediend.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

❖ *Na een hartaanval*

Thorinane kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of NSTEMI (non-ST-elevatie-myocardinfarct). De hoeveelheid Thorinane die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De aanbevolen dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Thorinane wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook dit middel als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook aspirine (acetylsalicylzuur) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Thorinane die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst dit middel heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Thorinane ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend (intraveneuze injectie Thorinane 300 mg/3 ml).

15. Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine

- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
- Thorinane wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken

voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie Thorinane

Als u in staat bent om dit middel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Voordat u zichzelf injecteert met Thorinane

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat het geneesmiddel erin een heldere oplossing is. Indien niet, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van het geneesmiddel opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer uw buik om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of nog pijnlijk is. Als dat wel zo is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Thorinane toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Afdrogen.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een leunstoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Hou minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Trek voorzichtig de naaldop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.



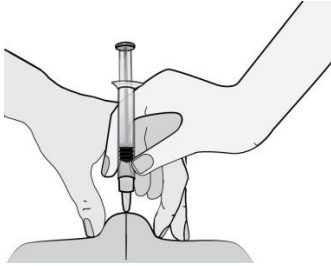
Druk voordat u zichzelf heeft geïnjecteerd **niet** op de zuiger om luchtbelletjes te verwijderen. Hierdoor kan er geneesmiddel verloren gaan. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 5) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid in die plooi gedurende de injectie**.

- 6) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de

volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 7) Druk de zuiger omlaag met uw vinger. Dit brengt het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huid plooi vast gedurende de injectie.

- 8) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 9) Gooi de gebruikte spuit en beschermhuls in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, geef deze dan aan uw arts of thuisverzorgende om weg te gooien. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Thorinane op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Thorinane*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt beginnen.
- *Overstappen van Thorinane op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen*
Stop met het gebruik van dit middel. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.
- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddel op Thorinane*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met dit middel tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Thorinane is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Thorinane heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Thorinane injecteert of inslikt, breng het dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals bij gelijksoortige geneesmiddelen (middelen die de vorming van bloedstolsels verminderen) kan dit middel een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoort, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diepe veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Thorinane heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige wonden in de huid met of zonder blaren.
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- U bemerkt dat de kleur van uw huid of ogen geel wordt en dat uw urine donkerder van kleur wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare veranderingen in het uiterlijk van de oplossing opmerkt.

De Thorinane voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.

Elke ml bevat 100 mg enoxaparinenatrium.

Elke voorgevulde spuit van 1,0 ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium

- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Thorinane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

1,0 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuit met graduatie, met vaste naald en naaldschacht, afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen zuigerstaaf.

Geleverd in verpakkingen van 2 of 10 voorgevulde spuit.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis – Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athene, Attiki 15771
Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Ander informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.