

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thorinane 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 2000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 20 mg) enoksaparinatrium i 0,2 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Thorinaneer indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko
Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan anslås ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyrisikopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon gis ikke senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium gitt ved subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkludert vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» på slutten av pkt. 4.2).

Forebyggelse av tromboembolisme under hemodialyse:

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IU/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Ved hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialyse. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling og ved hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time ved subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IU (30 mg) enoksaparinnatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IU (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinnatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs (i.v.) bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinnatrium administreres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinnatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial IV bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IU (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan for påfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.5)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min):

Indikasjon	Doseringsregime
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IU (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IU (30 mg) IV bolusdose pluss 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial intravenøs bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

- Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Administrasjonsmåte

Thorinaneskal ikke administreres intramuskulært.

For forebygging av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparin med subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI kan behandlingen innledes med én enkelt IV bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

- Subkutan injeksjonsteknikk:

Injeksjonen bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre side anterolaterale eller posterolaterale av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

- IV (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én IV bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes for IV injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en IV-slange. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse slangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

- Innledende 3000 IU (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IU (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IU (30 mg) injiseres rett i IV-slangen.

- Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning med 300 IU/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kast 30 ml oppløsning fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynning kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel $[\text{Volum fortynnet oppløsning (ml)} = \text{Pasientens vekt (kg)} \times 0,1]$, eller ved å bruke tabellen under. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via IV-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose	Volum som skal injiseres	
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml	
[Kg]	IU	[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

- Injeksjon i arteriell del:

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalized Ratio (INR)] må utføres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA gir maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk område for indikasjonen i to påfølgende tester.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)*

For pasienter som allerede bruker enoksaparinatrium skal enoksaparinatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinatrium skulle blitt gitt, i samsvar med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært gitt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i sammenheng med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon, er nøye nevrologisk monitorering anbefalt på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IU (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal hoppe over den andre dosen slik at en tilstrekkelig utsettelse før plassering eller fjerning av kateter oppnås.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det vurderes å ikke bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunksjon eller etter at kateteret er fjernet. Utsettelsen må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inkludert andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkludert nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

• *Generelt*

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene har forskjeller når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

- *Historie med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden)*

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en historie med immunmediert HIT innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år.

Enoksaparinatrium må brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med historie med HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering av blodplater*

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Skulle trombocytopeni inntreffe, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyest hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen, ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplatemålet (30-50 % av utgangsverdi).

- *Blødning*

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må opphavet for blødningen finnes og relevant behandling iverksettes.

Som ved annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander som øker blødningsfaren, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorietester*

Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparinatrium blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

- *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon*

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralys ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne med daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IU (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet der tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance 15-30 ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, siden utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske mangler (nummenhet eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må raske diagnose og behandling inkl. spinal dekompressjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitt*

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innsnittet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn på blødninger eller dannelse av hematomer.

- *Akutt infeksøs endokarditt*

På grunn av risiko for cerebral blødning er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som helt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

- *Kunstige hjerteklaffer*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

- *Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

- *Eldre*

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

- *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinatrium økt, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/min) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinatrium er signifikant økt hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) grad av nedsatt nyrefunksjon.

- *Nedsatt leverfunksjon*

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivå er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Lav vekt*

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til økt risiko for blødning. Nøye klinisk overvåking er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

- *Pasienter med fedme*

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

- *Hyperkalemi*

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

- *Sporbarhet*

LMWH er biologiske legemidler. For å øke sporbarheten av LMWH er det anbefalt at helsepersonell noterer handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet i pasientens journal.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

- *Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)*

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er

nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inkludert acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er overgang av enoksaparin eller metabolitter til melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Thorinane kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enoksaparinatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot dyp venetrombose hos 1169 akutt syke

medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparininnatrium-dosen var 4000 IU (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene behandlet enten med 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparininnatrium-regimet en IV bolusdose på 3000 IU (30 mg) etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» under).

Oppsummering av bivirkninger

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylatoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tette eller av spinale/epidurale hematomer*. Disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkludert langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser > 3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, pruritus, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster

med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, på det meste rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med økt blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassestystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, økkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning

Trombocytopeni og trombocytose

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immu- nallergisk trombo- cytopeni

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningsskikomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium, hvis enoksaparinatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium. Dersom enoksaparinatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på

nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IU/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IU/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet har også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparin natrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparin natrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

- Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparin natrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparin natrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparin natrium-gruppen og placebogruppen.

- Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IU (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å begrense mobilitet

I en dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøs tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen			
*p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IU (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IU (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av dyp venetrombose med eller uten pulmonal emboli

I en multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium hver 12. time, eller (iii) heparin IV bolus (5000 IU) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble

behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinnatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinnatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert IV heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	2 (0,7)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	3 (1,0)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE) * 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var: - enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7)			

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akutfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk randomisert til å få enten 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI på indikasjon fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som stod på enoksaparinatrium ble derfor PCI utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste

subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var sammensatt av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inkludert alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,27$ for interaksjon). Frekvensen av det kombinerte 30-dagers endepunktet død, reinfarkt eller hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,3 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha svakheter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier har blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes:

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IU/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrasjon er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og på 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alder kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble nedgang i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til økt grad av nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt økt ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IU, 50 IU eller 100 IU/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn kontrollen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke økt. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutandosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IU (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-tester for kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoxisitet. Enoksaparinnatrium ble vist å ikke ha påvirkning på fertilitet eller reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Utslippetegheter

Subkutan injeksjon

Thorpane skal ikke blandes med andre injeksjoner eller infusjoner.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

2 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,2 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en blå stempelstang av polypropylen.

Pakning med 2 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, råd for deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legen idel inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, råd for deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hendene og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og side engs utover.

Musl: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

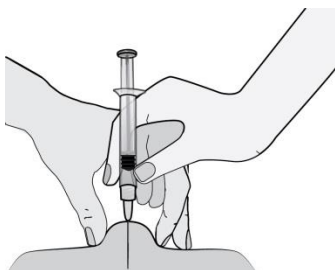


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvend legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thorinane 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 4000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 40 mg) enoksaparinatrium i 0,4 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Thorinaneer indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dype venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko
Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan anslås ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon gis ikke senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium gitt ved subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkludert vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» på slutten av pkt. 4.2).

Forebyggelse av tromboembolisme under hemodialyse:

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IU/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Ved hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialyse. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling og ved hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time ved subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IU (30 mg) enoksaparinnatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IU (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinnatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs (i.v.) bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinnatrium administreres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinnatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial IV bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IU (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan for påfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.5)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min):

Indikasjon	Doseringsregime
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IU (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IU (30 mg) IV bolusdose pluss 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial intravenøs bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

- Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Administrasjonsmåte

Thorinaneskal ikke administreres intramuskulært.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparin med subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI kan behandlingen innledes med én enkelt IV bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

- Subkutan injeksjonsteknikk:

Injeksjonen bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre side anterolaterale eller posterolaterale av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

- IV (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én IV bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes for IV injeksjon.

Enoksaparininnatrium administreres gjennom en IV-slange. Enoksaparininnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparininnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse slangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparininnatrium for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparininnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

- Innledende 3000 IU (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparininnatrium til den innledende 3000 IU (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IU (30 mg) injiseres rett i IV-slangen.

- Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning med 300 IU/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IU (60 mg) enoksaparininnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kast 30 ml oppløsning fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IU (60 mg) enoksaparininnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynning kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [$\text{Volum fortynnet oppløsning (ml)} = \text{Pasientens vekt (kg)} \times 0,1$], eller ved å bruke tabellen under. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via IV-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose	Volum som skal injiseres	
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml	
[Kg]	IU	[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

- **Injeksjon i arteriell del:**

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseeenheten

Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalized Ratio (INR)] må utføres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA gir maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk område for indikasjonen i to påfølgende tester.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)*

For pasienter som allerede bruker enoksaparinatrium skal enoksaparinatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinatrium skulle blitt gitt, i samsvar med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært gitt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i sammenheng med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon, er nøye nevrologisk monitorering anbefalt på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IU (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal hoppe over den andre dosen slik at en tilstrekkelig utsettelse før plassering eller fjerning av kateter oppnås.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det vurderes å ikke bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunksjon eller etter at kateteret er fjernet. Utsettelsen må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inkludert andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkludert nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

• *Generelt*

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene har forskjeller når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

- *Historie med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden)*

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en historie med immunmediert HIT innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år.

Enoksaparinatrium må brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med historie med HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering av blodplater*

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Skulle trombocytopeni inntreffe, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyest hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen, ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplate-tallet (30-50 % av utgangsverdi).

- *Blødning*

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må opphavet for blødningen finnes og relevant behandling verksettes.

Som ved annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander som øker blødningsfaren, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorietester*

Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparinatrium blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

- *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon*

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralysie ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne med daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IU (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet der tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance 15-30 ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, siden utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske mangler (nummenhet eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må raske diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitt*

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innsnittet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn på blødninger eller dannelse av hematomer.

- *Akutt infeksøs endokarditt*

På grunn av risiko for cerebral blødning er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som helt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

- *Kunstige hjerteklaffer*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

- *Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

- *Eldre*

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

- *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinatrium økt, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/min) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinatrium er signifikant økt hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) grad av nedsatt nyrefunksjon.

- *Nedsatt leverfunksjon*

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivå er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Lav vekt*

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til økt risiko for blødning. Nøye klinisk overvåking er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

- *Pasienter med fedme*

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme ($BMI > 35$ kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

- *Hyperkalemi*

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

- *Sporbarhet*

LMWH er biologiske legemidler. For å øke sporbarheten av LMWH er det anbefalt at helsepersonell noterer handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet i pasientens journal.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

- *Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)*

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er

nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inkludert acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er overgang av enoksaparin eller metabolitter til melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Thorinane kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enoksaparinatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot dyp venetrombose hos 1169 akutt syke

medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparininnatrium-dosen var 4000 IU (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene behandlet enten med 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparininnatrium-regimet en IV bolusdose på 3000 IU (30 mg) etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» under).

Oppsummering av bivirkninger

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylatoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Trosseller av spinale/epidurale hematom*. Disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkludert langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser > 3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, pruritus, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster

med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, på det meste rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med økt blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, økymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning

Trombocytopeni og trombocytose

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immu- nallergisk trombo- cytopeni

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningsskikomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium, hvis enoksaparinatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium. Dersom enoksaparinatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på

nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IU/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IU/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet har også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparin natrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparin natrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

- Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparin natrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparin natrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparin natrium-gruppen og placebogruppen.

- Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IU (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å begrense mobilitet

I en dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøs tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen			
*p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IU (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IU (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av dyp venetrombose med eller uten pulmonal emboli

I en multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium hver 12. time, eller (iii) heparin IV bolus (5000 IU) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble

behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinnatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinnatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert IV heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	2 (0,7)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	3 (1,0)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE) * 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var: - enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7)			

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akuttfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk randomisert til å få enten 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI på indikasjon fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som stod på enoksaparinatrium ble derfor PCI utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste

subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var sammensatt av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inkludert alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,27$ for interaksjon). Frekvensen av det kombinerte 30-dagers endepunktet død, reinfarkt eller hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,3 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha svakheter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier har blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes:

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IU/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og på 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alder kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble nedgang i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til økt grad av nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt økt ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IU, 50 IU eller 100 IU/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn kontrollen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke økt. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutandosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IU (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøs i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfocytter fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller fototoksisitet. Enoksaparinatrium ble vist å ikke ha påvirkning på fertilitet eller reproduktionssevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelsen over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Preparatet skal ikke blandes med andre injeksjoner eller infusjoner.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

2 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 %

glukose
8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,4 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en gul stempelstang av polypropylen.

Pakning med 2 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hendene og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

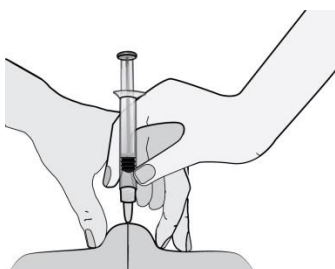


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

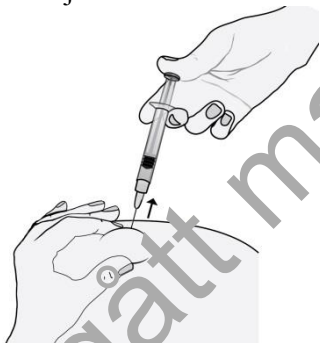
- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.
- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gri i injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/003

EU/1/16/1131/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

10. OPPDATERINGSDATO

lert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thorinane 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 60 mg) enoksaparinatrium i 0,6 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Thorinaneer indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko
Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan anslås ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon gis ikke senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium gitt ved subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkludert vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» på slutten av pkt. 4.2).

Forebyggelse av tromboembolisme under hemodialyse:

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IU/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Ved hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialyse. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling og ved hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time ved subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IU (30 mg) enoksaparinnatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IU (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinnatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs (i.v.) bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinnatrium administreres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinnatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial IV bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IU (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan for påfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.5)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IU (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IU (30 mg) IV bolusdose pluss 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial intravenøs bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

- **Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon**

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Administrasjonsmåte

Thorinaneskal ikke administreres intramuskulært.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium ved subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI kan behandlingen innledes med én enkelt IV bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

- **Subkutan injeksjonsteknikk:**

Injeksjonen bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre side anterolaterale eller posterolaterale av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

- IV (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én IV bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes for IV injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en IV-slange. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse slangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

- Innledende 3000 IU (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IU (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IU (30 mg) injiseres rett i IV-slangen.

- Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning med 300 IU/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kast 30 ml oppløsning fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynning kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [$\text{Volum fortynnet oppløsning (ml)} = \text{Pasientens vekt (kg)} \times 0,1$], eller ved å bruke tabellen under. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via IV-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose	Volum som skal injiseres	
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml	
[Kg]	IU	[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

- **Injeksjon i arteriell del:**

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalized Ratio (INR)] må tilsettes for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA gir maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk område for indikasjonen i to påfølgende tester.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)*

For pasienter som allerede bruker enoksaparinatrium skal enoksaparinatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinatrium skulle blitt gitt, i samsvar med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært gitt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i sammenheng med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon, er nøye nevrologisk monitorering anbefalt på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IU (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal hoppe over den andre dosen slik at en tilstrekkelig utsettelse før plassering eller fjerning av kateter oppnås.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det vurderes å ikke bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunksjon eller etter at kateteret er fjernet. Utsettelsen må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inkludert andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkludert nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

• *Generelt*

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene har forskjeller når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

- *Historie med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden)*

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en historie med immunmediert HIT innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år.

Enoksaparinatrium må brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med historie med HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering av blodplater*

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Skulle trombocytopeni inntreffe, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyest hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen, ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplate-tallet (30-50 % av utgangsverdi).

- *Blødning*

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må opphavet for blødningen finnes og relevant behandling verksettes.

Som ved annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander som øker blødningsfaren, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorietester*

Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparinatrium blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

- *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon*

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne med daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IU (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet der tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance 15-30 ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, siden utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske mangler (nummenhet eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må raske diagnose og behandling inkl. spinal dekompressjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitt*

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn på blødninger eller dannelse av hematomer.

- *Akutt infeksjøs endokarditt*

På grunn av risiko for cerebral blødning er bruk av heparin ved akutt infeksjøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som helt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

- *Kunstige hjerteklaffer*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

- *Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

- **Eldre**

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

- **Nedsatt nyrefunksjon**

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinnatrium økt, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/min) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinnatrium er signifikant økt hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) grad av nedsatt nyrefunksjon.

- **Nedsatt leverfunksjon**

Enoksaparinnatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivå er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- **Lav vekt**

Økt eksponering for enoksaparinnatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til økt risiko for blødning. Nøye klinisk overvåking er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

- **Pasienter med fedme**

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

- **Hyperkalemi**

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

- **Sporbarhet**

LMWH er biologiske legemidler. For å øke sporbarheten av LMWH er det anbefalt at helsepersonell noterer handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet i pasientens journal.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

- **Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)**

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinnatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er

nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inkludert acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er overgang av enoksaparin eller metabolitter til melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Thorinane kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enoksaparinatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot dyp venetrombose hos 1169 akutt syke

medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparininnatrium-dosen var 4000 IU (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene behandlet enten med 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparininnatrium-regimet en IV bolusdose på 3000 IU (30 mg) etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» under).

Oppsummering av bivirkninger

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylatoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tette eller av spinale/epidurale hematom*. Disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkludert langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser > 3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, pruritus, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster

med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, på det meste rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med økt blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ødem, ekchymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning

Trombocytopeni og trombocytose

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immu- nallergisk trombo- cytopeni

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningsskikomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium, hvis enoksaparinatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium. Dersom enoksaparinatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på

nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IU/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IU/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet har også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparinatrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparinatrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

- Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinatrium-gruppen og placebogruppen.

- Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinnatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinnatrium (4000 IU (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinnatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinnatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinnatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinnatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å begrense mobilitet

I en dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinnatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinnatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinnatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen			
*p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IU (20 mg) enoksaparinnatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatriumgruppen.

Behandling av dyp venetrombose med eller uten pulmonal emboli

I en multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinnatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrium hver 12. time, eller (iii) heparin IV bolus (5000 IU) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble

behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinnatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinnatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert IV heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	2 (0,7)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	3 (1,0)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE) * 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var: - enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7)			

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akuttfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk randomisert til å få enten 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI på indikasjon fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som stod på enoksaparinatrium ble derfor PCI utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste

subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var sammensatt av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inkludert alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,27$ for interaksjon). Frekvensen av det kombinerte 30-dagers endepunktet død, reinfarkt eller hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,3 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha svakheter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier har blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes:

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IU/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og på 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alder kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble nedgang i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til økt grad av nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt økt ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IU, 50 IU eller 100 IU/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn kontrollen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke økt. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutandosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IU (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-tester for kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Enoksaparinatrium ble vist å ikke ha påvirkning på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Utslippetegheter

Subkutan injeksjon

Thorpane skal ikke blandes med andre injeksjoner eller infusjoner.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

2 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,6 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en oransje stempelstang av polypropylen.

Pakning med 2 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Utgått markedsføringstillatelse

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nåleheten forsiktig vekk fra sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

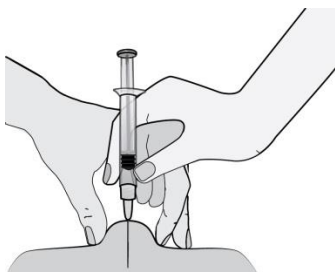


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

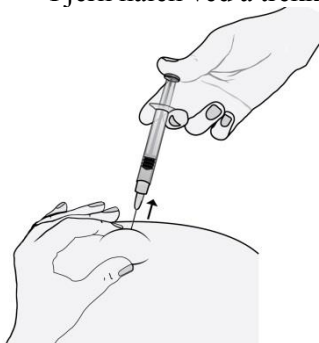
- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stampelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da kan du få blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen tilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret
(European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thorinane 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 80 mg) enoksaparinatrium i 0,8 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Thorinaneer indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko
Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan anslås ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon gis ikke senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium gitt ved subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkludert vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» på slutten av pkt. 4.2).

Forebyggelse av tromboembolisme under hemodialyse:

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IU/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Ved hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialyse. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling og ved hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time ved subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IU (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs (i.v.) bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinatrium administreres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial IV bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IU (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan for påfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.5)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IU (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IU (30 mg) IV bolusdose pluss 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial intravenøs bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

- Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Administrasjonsmåte

Thorinaneskal ikke administreres intramuskulært.

For forebygging av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparin natrium ved subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI kan behandlingen innledes med én enkelt IV bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opprekking av nøyaktig legemiddelvolum.

- Subkutan injeksjonsteknikk:

Injeksjonen bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre side anterolaterale eller posterolaterale av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

- IV (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én IV bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes for IV injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en IV-slange. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse slangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

- Innledende 3000 IU (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IU (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IU (30 mg) injiseres rett i IV-slangen.

- Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning med 300 IU/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kast 30 ml oppløsning fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynning kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [$\text{Volum fortynnet oppløsning (ml)} = \text{Pasientens vekt (kg)} \times 0,1$], eller ved å bruke tabellen under. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via IV-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose	Volum som skal injiseres	
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml	
[Kg]	IU	[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

- Injeksjon i arteriell del:

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialysemembranen.

Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalized Ratio (INR)] må utføres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA gir maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk område for indikasjonen i to påfølgende tester.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)*

For pasienter som allerede bruker enoksaparinatrium skal enoksaparinatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinatrium skulle blitt gitt, i samsvar med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært gitt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i sammenheng med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon, er nøye nevrologisk monitorering anbefalt på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IU (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal hoppe over den andre dosen slik at en tilstrekkelig utsettelse før plassering eller fjerning av kateter oppnås.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det vurderes å ikke bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunksjon eller etter at kateteret er fjernet. Utsettelsen må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inkludert andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkludert nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

• *Generelt*

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene har forskjeller når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

- *Historie med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden)*

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en historie med immunmediert HIT innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år.

Enoksaparinatrium må brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med historie med HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering av blodplater*

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Skulle trombocytopeni inntreffe, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyest hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen, ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplate-tallet (30-50 % av utgangsverdi).

- *Blødning*

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må opphavet for blødningen finnes og relevant behandling verksettes.

Som ved annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander som øker blødningsfaren, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorietester*

Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparinatrium blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

- *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon*

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralysie ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne med daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IU (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet der tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance 15-30 ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, siden utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske mangler (nummenhet eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må raske diagnose og behandling inkl. spinal dekompressjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitt*

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innsnittet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn på blødninger eller dannelse av hematomer.

- *Akutt infeksøs endokarditt*

På grunn av risiko for cerebral blødning er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som helt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

- *Kunstige hjerteklaffer*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

- *Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

- *Eldre*

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

- *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinatrium økt, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/min) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinatrium er signifikant økt hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) grad av nedsatt nyrefunksjon.

- *Nedsatt leverfunksjon*

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivå er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Lav vekt*

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til økt risiko for blødning. Nøye klinisk overvåking er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

- *Pasienter med fedme*

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

- *Hyperkalemi*

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

- *Sporbarhet*

LMWH er biologiske legemidler. For å øke sporbarheten av LMWH er det anbefalt at helsepersonell noterer handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet i pasientens journal.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

- *Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)*

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er

nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inkludert acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er overgang av enoksaparin eller metabolitter til melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Thorinane kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enoksaparinatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot dyp venetrombose hos 1169 akutt syke

medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparin-natrium-dosen var 4000 IU (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene behandlet enten med 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparin-natrium-regimet en IV bolusdose på 3000 IU (30 mg) etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» under).

Oppsummering av bivirkninger

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylatoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Trosseller av spinale/epidurale hematom*. Disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkludert langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser > 3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, pruritus, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster

med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, på det meste rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med økt blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ødem, ekchymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning

Trombocytopeni og trombocytose

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immu- nallergisk trombo- cytopeni

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningssymptomer. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium, hvis enoksaparinatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium. Dersom enoksaparinatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på

nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IU/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IU/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet har også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparin natrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparin natrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

- Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparin natrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparin natrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparin natrium-gruppen og placebogruppen.

- Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IU (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å begrense mobilitet

I en dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen			
*p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IU (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IU (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av dyp venetrombose med eller uten pulmonal emboli

I en multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium hver 12. time, eller (iii) heparin IV bolus (5000 IU) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble

behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinnatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinnatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert IV heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	2 (0,7)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	3 (1,0)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE) * 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var: - enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7)			

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akuttfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk randomisert til å få enten 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI på indikasjon fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som stod på enoksaparinatrium ble derfor PCI utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste

subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var sammensatt av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inkludert alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,27$ for interaksjon). Frekvensen av det kombinerte 30-dagers endepunktet død, reinfarkt eller hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,3 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha svakheter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier har blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes:

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IU/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og på 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alder kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble nedgang i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til økt grad av nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt økt ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IU, 50 IU eller 100 IU/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn kontrollen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke økt. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutandosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IU (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøs i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-tester for kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoxisitet. Enoksaparinnatrium ble vist å ikke ha påvirkning på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Utslippetegheter

Subkutan injeksjon

Thorpane skal ikke blandes med andre injeksjoner eller infusjoner.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

2 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,8 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en rød stempelstang av polypropylen.

Pakning med 2 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hendene og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

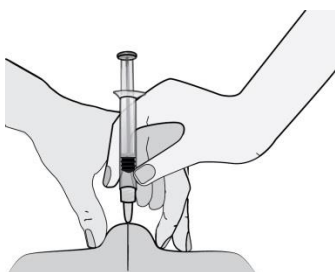


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.
- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gri på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/007

EU/1/16/1131/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thorinane 10 000 IE (100 mg) i 1,0 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 100 mg) enoksaparinatrium i 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Thorinaneer indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko
Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan anslås ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon gis ikke senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium gitt ved subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkludert vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» på slutten av pkt. 4.2).

Forebyggelse av tromboembolisme under hemodialyse:

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IU/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Ved hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialyse. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling og ved hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time ved subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IU (30 mg) enoksaparinnatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IU (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinnatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs (i.v.) bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinnatrium administreres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinnatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial IV bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IU (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan for påfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.5)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IU (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IU (30 mg) IV bolusdose pluss 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial intravenøs bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

- Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Administrasjonsmåte

Thorinaneskal ikke administreres intramuskulært.

For forebygging av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparin med subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI kan behandlingen innledes med én enkelt IV bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

- Subkutan injeksjonsteknikk:

Injeksjonen bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre side anterolaterale eller posterolaterale av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

- IV (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én IV bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes for IV injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en IV-slange. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse slangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

- Innledende 3000 IU (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IU (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IU (30 mg) injiseres rett i IV-slangen.

- Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning med 300 IU/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kast 30 ml oppløsning fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynning kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel $[\text{Volum fortynnet oppløsning (ml)} = \text{Pasientens vekt (kg)} \times 0,1]$, eller ved å bruke tabellen under. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via IV-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose	Volum som skal injiseres	
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml	
[Kg]	IU	[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

- **Injeksjon i arteriell del:**

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalized Ratio (INR)] må tilsettes for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA gir maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk område for indikasjonen i to påfølgende tester.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

- *Bytte mellom enoksaparinatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)*

For pasienter som allerede bruker enoksaparinatrium skal enoksaparinatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinatrium skulle blitt gitt, i samsvar med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært gitt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i sammenheng med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon, er nøye nevrologisk monitorering anbefalt på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IU (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal hoppe over den andre dosen slik at en tilstrekkelig utsettelse før plassering eller fjerning av kateter oppnås.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det vurderes å ikke bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunksjon eller etter at kateteret er fjernet. Utsettelsen må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inkludert andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkludert nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

• *Generelt*

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene har forskjeller når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

- *Historie med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden)*

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en historie med immunmediert HIT innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år.

Enoksaparinatrium må brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med historie med HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering av blodplater*

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Skulle trombocytopeni inntreffe, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyest hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen, ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplate-tallet (30-50 % av utgangsverdi).

- *Blødning*

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må opphavet for blødningen finnes og relevant behandling verksettes.

Som ved annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander som øker blødningsfaren, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorietester*

Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparinatrium blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

- *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon*

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne med daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IU (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet der tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance 15-30 ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, siden utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske mangler (nummenhet eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må raske diagnose og behandling inkl. spinal dekompressjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitt*

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innsnittet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn på blødninger eller dannelse av hematomer.

- *Akutt infeksøs endokarditt*

På grunn av risiko for cerebral blødning er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som helt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

- *Kunstige hjerteklaffer*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

- *Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

- *Eldre*

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

- *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinatrium økt, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/min) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinatrium er signifikant økt hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) grad av nedsatt nyrefunksjon.

- *Nedsatt leverfunksjon*

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivå er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Lav vekt*

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til økt risiko for blødning. Nøye klinisk overvåking er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

- *Pasienter med fedme*

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

- *Hyperkalemi*

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

- *Sporbarhet*

LMWH er biologiske legemidler. For å øke sporbarheten av LMWH er det anbefalt at helsepersonell noterer handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet i pasientens journal.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

- *Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)*

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er

nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inkludert acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er overgang av enoksaparin eller metabolitter til melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Thorinane kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enoksaparinatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot dyp venetrombose hos 1169 akutt syke

medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparinatrium-dosen var 4000 IU (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene behandlet enten med 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparinatrium-regimet en IV bolusdose på 3000 IU (30 mg) etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» under).

Oppsummering av bivirkninger

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylatoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Trosseller av spinale/epidurale hematom*. Disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkludert langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser > 3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, pruritus, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster

med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, på det meste rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med økt blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ødem, ekchymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning

Trombocytopeni og trombocytose

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immu- nallergisk trombo- cytopeni

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningsskikomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium, hvis enoksaparinatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoksaparinatrium. Dersom enoksaparinatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Thorinane er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på

nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IU/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IU/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet har også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparin natrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparin natrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

- Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparin natrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparin natrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparin natrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparin natrium-gruppen og placebogruppen.

- Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IU (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å begrense mobilitet

I en dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen			
*p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IU (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IU (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av dyp venetrombose med eller uten pulmonal emboli

I en multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium hver 12. time, eller (iii) heparin IV bolus (5000 IU) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble

behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinnatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinnatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert IV heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	2 (0,7)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	3 (1,0)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE) * 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var: - enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7)			

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akutfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk randomisert til å få enten 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI på indikasjon fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som stod på enoksaparinatrium ble derfor PCI utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste

subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var sammensatt av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inkludert alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,27$ for interaksjon). Frekvensen av det kombinerte 30-dagers endepunktet død, reinfarkt eller hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,3 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha svakheter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier har blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes:

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IU/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alder kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I en studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble nedgang i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til økt grad av nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt økt ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IU, 50 IU eller 100 IU/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn kontrollen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke økt. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutandosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IU (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-tester for kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Enoksaparinnatrium ble vist å ikke ha påvirkning på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Utslippetegnheter

Subkutan injeksjon

Thorpane skal ikke blandes med andre injeksjoner eller infusjoner.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

2 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1.0 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en svart stempelstang av polypropylen.

Pakning med 2 og 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hendene og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

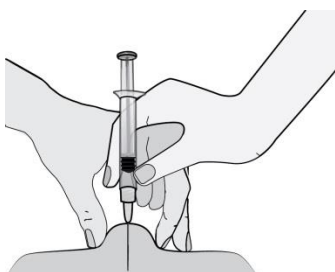


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.
- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gri i injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
KINA

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF
CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
HELLAS

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2 eller 10)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,2 ml) inneholder 2000 IU (20 mg) enoksaparinatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
2 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Den fortynnete oppløsningen må brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLÆVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Thorinane 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thorinane 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2 eller 10)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,4 ml) inneholder 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
2 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Den fortynnede oppløsningen må brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLÆVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Thorinane 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thorinane 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2 eller 10)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,6 ml) inneholder 6000 IU (60 mg) enoksaparinatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
2 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Den fortynnete oppløsningen må brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLENDESKRIFT

Thorinane 6 000 IE (60 mg)/0,5 ml

17. SIKKERHETSAVNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSAVNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
UN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thorinane 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2 eller 10)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,8 ml) inneholder 8000 IU (80 mg) enoksaparin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
2 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenhet).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Den fortynnede oppløsningen må brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLENDESKRIFT

Thorinane 8 000 IE (80 mg)/0,2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
UN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thorinane 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2 eller 10)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/1,0 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (1 ml) inneholder 10000 IU (100 mg) enoksaparinatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

2 ferdigfylte sprøyter

10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til subkutan og intravenøs bruk.

Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Den fortynnede oppløsningen må brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLÆVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Thorinane 10 000 IE (100 mg) /1,0 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/1,0 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparin
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Thorinane 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning enoksaparinatrium

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thorinane
3. Hvordan du bruker Thorinane
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thorinane
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot

Thorinane inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Thorinane virker på to måter.

- 1) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 2) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Thorinane kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet en periode
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod)
 - Etter et hjerteinfarkt
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Thorinane

Bruk ikke Thorinane:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) – denne reaksjonen heter heparinindusert trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inkludert nylig hjerneblødning.
- Dersom du bruker Thorinanemot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller ta prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Thorinaneog andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner bør ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning eller instruksjoner for bruk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Thorinanedersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til at antallet blodplater, an
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller ta en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Thorinane før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet og diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig har blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Thorinane» under).

Du vil kanskje måtte ta en blodprøve før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Andre legemidler og Thorinane

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – blodfortynnende
- Acetylsalicylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»)
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanndrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Thorinane. Se også «Bruk ikke Thorinane». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du har hatt operasjoner i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Thorinane påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det anbefales at merkenavnet og batchnummeret til det legemidlet du behandles med noteres i journalen din av helsepersonell.

Thorinane inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Thorinane

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Thorinane vil vanligvis bli gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Thorinane når du kommer hjem, og må da injisere det selv (se instruksjoner under om hvordan dette skal gjøres).
- Thorinane gis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Thorinane kan også injiseres i en blodår (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Thorinane kan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) på starten av dialysen.

Thorinane skal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Thorinane du skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til at du trenger behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan du få lavere dose av Thorinane.

1. Behandling av blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IU (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

2. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil bli gitt 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) Thorinane hver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis bli gitt 4000 IU (40 mg) Thorinane hver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

❖ Etter hjerteinfarkt

Thorinane kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Thorinane avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IU (30 mg) Thorinane vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også bli gitt Thorinane som en injeksjon under huden (subkutan). Den vanlige dosen er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IU (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Thorinane som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IU (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokking av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Thorinane før utblokkingen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

3. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Thorinane injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slang) ved starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IU til 100 IU (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.

- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

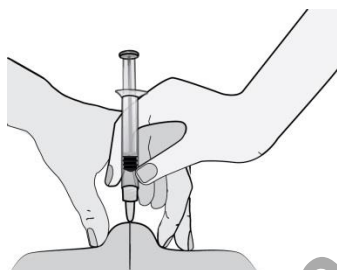


Ikke trykk på stampelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stampelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- *Bytte fra Thorinanetil blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))*
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Thorinane i henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Thorinane*
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Thorinane i henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra Thorinanetil behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp*
Slutt å ta Thorinane. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0-2 timer før du ville tatt neste injeksjon, og fortsett deretter som normalt.
- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Thorinane*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Thorinane før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Bruk av Thorinane hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Thorinane hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Dersom du tar for mye av Thorinane

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har tegn på problemer. Dersom et barn ved et uhell har isert eller svelger Thorinane, må de på akuttavdelingen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Thorinane

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandling med Thorinane

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Thorinane-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige bivirkninger

Som alle lignende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Thorinane forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Thorinane og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på at en blodåre er blokkert som:
 - krampaktig smerte, rødhet, varme eller opphovning av et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose
 - andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungen (pulmonal emboli)
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning
- Økte leverenzymmer

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for Thorinane
- Hudutslett (elveblest, urtikaria)
- Kløende rød hud
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet
- Redusert antall røde blodlegemer
- Høyt antall blodplater i blodet
- Hodepine

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen
- Store, røde, uregelmessig formede skader i huden, med eller uten blemmer
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon)
- Gulhet i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge
- Økt kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Økt antall eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Hårtap
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein brytter lettere enn vanlig) etter lang tids behandling
- Prikking, nummenhet og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen
- Tap av kontroll over blære eller tarm (greier ikke å kontrollere når man må på toalettet)
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Thorinane

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Thorinane ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Thorinane

- Virkestoff er enoksaparinnatrium.
Hver ml inneholder 100 mg enoksaparinnatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 0,2 ml inneholder 2 000 IE (20 mg) enoksaparinnatrium.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjoner.

Hvordan Thorinane ser ut og innholdet i pakningen

0,2 ml oppløsning i en klart, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en blå stempelstang av polypropylen.

Leveres i pakninger med 2 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-1
1077XX Amsterdam
Nederland

Tilvirker

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Thorinane 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning enoksaparinatrium

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thorinane
3. Hvordan du bruker Thorinane
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thorinane
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot

Thorinane inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Thorinane virker på to måter.

- 3) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 4) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Thorinane kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet en periode
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod)
 - Etter et hjerteinfarkt
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Thorinane

Bruk ikke Thorinane:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) – denne reaksjonen heter heparinindusert trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inkludert nylig hjerneblødning.
- Dersom du bruker Thorinanemot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller ta prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Thorinaneog andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner bør ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning eller instruksjoner for bruk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Thorinane dersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til at antallet blodplater sank
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller ta en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Thorinane før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet og diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig har blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Thorinane» under).

Du vil kanskje måtte ta en blodprøve før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Andre legemidler og Thorinane

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – blodfortynnende
- Acetylsalicylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»)
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanndrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Thorinane. Se også «Bruk ikke Thorinane». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du har hatt operasjoner i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Thorinanepåvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det anbefales at merkenavnet og batchnummeret til det legemidlet du behandles med noteres i journalen din av helsepersonell.

Thorinane inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Thorinane

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Thorinanevil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Thorinane når du kommer hjem, og må da injisere det selv (se instruksjoner under om hvordan dette skal gjøres).
- Thorinanegis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Thorinanekan også injiseres i en blodår (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Thorinanekan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) på starten av dialysen.

Thorinaneskal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Thorinanedu skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til at du trenger behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan du få lavere dose av Thorinane.

4. Behandling av blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IU (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

5. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil bli gitt 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) Thorinanehver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis bli gitt 4000 IU (40 mg) Thorinanehver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

❖ Etter hjerteinfarkt

Thorinane kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Thorinane avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IU (30 mg) Thorinane vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også bli gitt Thorinane som en injeksjon under huden (subkutan). Den vanlige dosen er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IU (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Thorinane som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IU (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokkning av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Thorinane før utblokkningen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

6. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Thorinane injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slang) ved starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IU til 100 IU (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi deg legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal

- injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

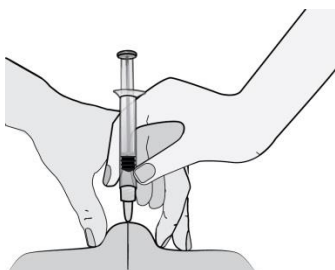


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette er for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke

kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- *Bytte fra Thorinanetil blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))*
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Thorinane*
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra Thorinanetil behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp*
Slutt å ta Thorinane. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0-2 timer før du ville tatt neste injeksjon, og fortsett deretter som normalt.
- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Thorinane*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Thorinane før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Bruk av Thorinane hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Thorinane hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Dersom du tar for mye av Thorinane

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har tegn på problemer. Dersom et barn ved et uhell injiseres eller svelger Thorinane, må de på akuttavdelingen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Thorinane

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandling med Thorinane

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Thorinane-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige virkninger

Som alle lignende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Thorinane forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Thorinane og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på at en blodåre er blokkert som:
 - krampaktig smerte, rødhet, varme eller opphovning av et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose

- andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungene (pulmonal emboli)
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning
- Økte leverenzymmer

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for Thorinane
- Hudutslett (elveblest, urtikaria)
- Kløende rød hud
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet
- Redusert antall røde blodlegemer
- Høyt antall blodplater i blodet
- Hodepine

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen
- Store, røde, uregelmessig formede skader i huden, med eller uten blemmer
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon)
- Gulhet i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge
- Økt kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Økt antall eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Hårtap
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein brytes lettere enn vanlig) etter lang tids behandling
- Prikking, nummenhet og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen
- Tap av kontroll over blære eller tarm (greier ikke å kontrollere når man må på toalettet)
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Thorinane

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Thorinane ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Thorinane

- Virkestoff er enoksaparinatrium.
Hver ml inneholder 100 mg enoksaparinatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 0,4 ml inneholder 4 000 IE (40 mg) enoksaparinatrium.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjoner.

Hvordan Thorinane ser ut og innholdet i pakningen

0,4 ml oppløsning i en klart, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en gul stempelestang av polypropylen.

Leveres i pakninger med 2 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopoli, Zografou,
Aten, Attiki 157 01
Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Thorinane 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning enoksaparinatrium

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thorinane
3. Hvordan du bruker Thorinane
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thorinane
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot

Thorinane inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Thorinane virker på to måter.

- 5) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 6) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Thorinane kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet en periode
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod)
 - Etter et hjerteinfarkt
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Thorinane

Bruk ikke Thorinane:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) – denne reaksjonen heter heparinindusert trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inkludert nylig hjerneblødning.
- Dersom du bruker Thorinanemot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller ta prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Thorinaneog andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner bør ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning eller instruksjoner for bruk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Thorinane dersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til at antallet blodplater sank
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller ta en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Thorinane før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet og diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig har blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Thorinane» under).

Du vil kanskje måtte ta en blodprøve før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Andre legemidler og Thorinane

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – blodfortynnende
- Acetylsalicylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»)
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanndrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Thorinane. Se også «Bruk ikke Thorinane». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du har hatt operasjoner i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Thorinanepåvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det anbefales at merkenavnet og batchnummeret til det legemidlet du behandles med noteres i journalen din av helsepersonell.

Thorinane inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Thorinane

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Thorinanevil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Thorinane når du kommer hjem, og må da injisere det selv (se instruksjoner under om hvordan dette skal gjøres).
- Thorinanegis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Thorinanekan også injiseres i en blodår (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Thorinanekan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) på starten av dialysen.

Thorinaneskal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Thorinanedu skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til at du trenger behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan du få lavere dose av Thorinane.

7. Behandling av blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IU (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

8. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil bli gitt 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) Thorinanehver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis bli gitt 4000 IU (40 mg) Thorinanehver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

❖ Etter hjerteinfarkt

Thorinane kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Thorinane avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IU (30 mg) Thorinane vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også bli gitt Thorinane som en injeksjon under huden (subkutant). Den vanlige dosen er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IU (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Thorinane som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IU (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokkning av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Thorinane før utblokkningen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

9. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Thorinane injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slang) ved starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IU til 100 IU (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi deg legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal

- injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

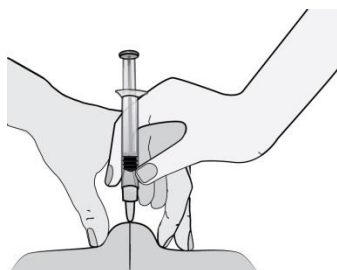


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette er for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke

kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- *Bytte fra Thorinanetil blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))*
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Thorinane*
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra Thorinanetil behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp*
Slutt å ta Thorinane. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0-2 timer før du ville tatt neste injeksjon, og fortsett deretter som normalt.
- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Thorinane*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Thorinane før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Bruk av Thorinane hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Thorinane hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Dersom du tar for mye av Thorinane

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har tegn på problemer. Dersom et barn ved et uhell injiserer eller svelger Thorinane, må de på akuttavdelingen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Thorinane

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandlingen med Thorinane

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Thorinane-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige virkninger

Som alle lignende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Thorinane forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Thorinane og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på at en blodåre er blokkert som:
 - krampaktig smerte, rødhet, varme eller opphovning av et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose

- andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungen (pulmonal emboli)
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning
- Økte leverenzymmer

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for Thorinane
- Hudutslett (elveblest, urtikaria)
- Kløende rød hud
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet
- Redusert antall røde blodlegemer
- Høyt antall blodplater i blodet
- Hodepine

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen
- Store, røde, uregelmessig formede skader i huden, med eller uten blemmer
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon)
- Gulhet i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge
- Økt kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Økt antall eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Hårtap
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein bryr seg lettere enn vanlig) etter lang tids behandling
- Prikking, nummenhet og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen
- Tap av kontroll over blære eller tarm (greier ikke å kontrollere når man må på toalettet)

Hard klump eller kul på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Thorinane

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Thorinane ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Thorinane

- Virkestoff er enoksaparinatrium.
Hver ml inneholder 100 mg enoksaparinatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml inneholder 6 000 IE (60 mg) enoksaparinatrium.
- Andre innholdstoffer er vann til injeksjoner.

Hvordan Thorinane ser ut og innholdet i pakningen

0,6 ml oppløsning i en klart, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en oransje stempelstang av polypropylen.

Leveres i pakninger med 2 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopoli, Zografou,
Aten, Attiki 157 01
Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Thorinane 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning enoksaparinatrium

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thorinane
3. Hvordan du bruker Thorinane
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thorinane
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot

Thorinane inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Thorinane virker på to måter.

- 7) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 8) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Thorinane kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet en periode
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod)
 - Etter et hjerteinfarkt
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Thorinane

Bruk ikke Thorinane:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) - denne reaksjonen heter heparinindusert trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inkludert nylig hjerneblødning.
- Dersom du bruker Thorinane mot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller ta prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Thorinane og andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner bør ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning eller instruksjoner for bruk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Thorinane dersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til at antallet blodplater sank
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller ta en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Thorinane før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet og diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig har blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Thorinane» under).

Du vil kanskje måtte ta en blodprøve før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Andre legemidler og Thorinane

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – blodfortynnende
- Acetylsalisylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»)
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanndrivende, enkelte hjertemedisiner.

Du skal absolutt ikke bruke dette legemidlet og underrette legen din dersom:

- du bruker legemidlet som heter heparin til behandling av blodpropper

Informér legen hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

- warfarin - brukes til fortynning av blod
- acetylsalisylsyre (ASA, et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å lindre smerter)

- og senke feber i tillegg til å forhindre blodpropper), dipyridamol, klopido­grel eller andre legemidler – brukes til å hindre dannelse av blodpropper
- injeksjon av dekstran - brukes som erstatning for blodplasma
- ibuprofen, diklofenak, ketorolac eller andre legemidler - brukes til å behandle smerter og hevelser ved artritt (leddbetennelse) og andre sykdommer
- prednisolon, deksametason eller andre legemidler - brukes til behandling av astma, revmatoid artritt (leddgikt) og andre tilstander
- vandrivende tabletter (diuretika) som for eksempel spironolakton, triamteren eller amilorid. Disse kan øke kaliumnivået i blodet når du bruker Thorinane.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Thorinane. Se også «Bruk ikke Thorinane». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du har hatt operasjoner i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Thorinanepåvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det anbefales at merkenavnet og batchnummeret til det legemidlet du behandles med noteres i journalen din av helsepersonell.

Thorinane inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Thorinane

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Thorinane vil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Thorinane når du kommer hjem, og må da injisere det selv (se instruksjoner under om hvordan dette skal gjøres).
- Thorinane gis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Thorinane kan også injiseres i en blodåre (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Thorinane kan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) på starten av dialysen.

Thorinane skal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Thorinane du skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til at du trenger behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan du få lavere dose av Thorinane.

10. Behandling av blodpropper
- Den vanlige doseringen er 150 IU (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
 - Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

11. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ *Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom*

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil bli gitt 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) Thorinane hver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis bli gitt 4000 IU (40 mg) Thorinane hver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

❖ *Etter hjerteinfarkt*

Thorinane brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Thorinane avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IU (30 mg) Thorinane vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også bli gitt Thorinane som en injeksjon under huden (subkutan). Den vanlige dosen er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IU (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Thorinane som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IU (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokking av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Thorinane før utblokkingen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

12. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Thorinane injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slange) ved starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IU til 100 IU (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.



Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- *Bytte fra Thorinanetil blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))*
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Thorinane*
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Thorinane, henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra Thorinanetil behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp*
Slutt å ta Thorinane. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0- 2 timer før du ville tatt neste injeksjon, og fortsett deretter som normalt.
- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Thorinane*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Thorinane før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Bruk av Thorinane hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Thorinane hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Dersom du tar for mye av Thorinane

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har noen på problemer. Dersom et barn ved et uhell injiserer eller svelger Thorinane, må de på akuttbetjeningen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Thorinane

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandling med Thorinane

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Thorinane-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige bivirkninger

Som alle lignende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Thorinane forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Thorinane og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på at en blodåre er blokkert som:
 - krampaktig smerte, rødhet, varme eller opphovning av et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose
 - andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungen (pulmonal emboli)
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning
- Økte leverenzymmer

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår ofte rundt injeksjonsstedet for Thorinane
- Hudutslett (elveblest, urtikaria)
- Kløende rød hud
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet
- Redusert antall røde blodlegemer
- Høyt antall blodplater i blodet
- Hodepine

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig ansættende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen
- Store røde, uregelmessig formede skader i huden, med eller uten blemmer
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon)
- Gulhet i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge
- Økt kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Økt antall eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Hårtap
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein brytes lettere enn vanlig) etter lang tids behandling

- Prikking, nummenhet og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen
- Tap av kontroll over blære eller tarm (greier ikke å kontrollere når man må på toalettet)
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Thorinane

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer i oppløsningen.

Thorinane ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Thorinane

- Virkestoff er enoksaparinatrium.
Hver ml inneholder 100 mg enoksaparinatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 0,8 ml inneholder 8 000 IE (80 mg) enoksaparinatrium.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjoner.

Hvordan Thorinane ser ut og innholdet i pakningen

0,8 ml oppløsning i en klart, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en rød stempelstang av polypropylen.

Leveres i pakninger med 2 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Bemerkninger av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,
Aten, Attiki 15771
Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/ 1,0 ml injeksjonsvæske, oppløsning enoksaparinatrium

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thorinane
3. Hvordan du bruker Thorinane
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thorinane
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Thorinane er og hva det brukes mot

Thorinane inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Thorinane virker på to måter.

- 9) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 10) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Thorinane kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet en periode
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod)
 - Etter et hjerteinfarkt
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Thorinane

Bruk ikke Thorinane:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) – denne reaksjonen heter heparinindusert trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inkludert nylig hjerneblødning.
- Dersom du bruker Thorinanemot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller ta prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Thorinaneog andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner bør ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning eller instruksjoner for bruk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Thorinanedersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til at antallet blodplater, an
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller ta en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Thorinane før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet og diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig har blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Thorinane» under).

Du vil kanskje måtte ta en blodprøve før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Andre legemidler og Thorinane

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – blodfortynnende
- Acetylsalisylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»)
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanndrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Thorinane. Se også «Bruk ikke Thorinane». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du har hatt operasjoner i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Thorinanepåvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det anbefales at merkenavnet og batchnummeret til det legemidlet du behandles med noteres i journalen din av helsepersonell.

Thorinane inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. er tilnærmet 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Thorinane

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Thorinanevil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Thorinane når du kommer hjem, og må da injisere det selv (se instruksjoner under om hvordan dette skal gjøres).
- Thorinanegis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Thorinanekan også injiseres i en blodår (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Thorinanekan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) på starten av dialysen.

Thorinaneskal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Thorinanedu skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til at du trenger behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan du få lavere dose av Thorinane.

13. Behandling av blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IU (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

14. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil bli gitt 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) Thorinanehver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis bli gitt 4000 IU (40 mg) Thorinanehver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

❖ Etter hjerteinfarkt

Thorinane kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Thorinane avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IU (30 mg) Thorinane vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også bli gitt Thorinane som en injeksjon under huden (subkutant). Den vanlige dosen er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IU (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Thorinane som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IU (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Thorinane.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokkning av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Thorinane før utblokkningen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

15. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IU (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Thorinane injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slang) ved starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IU til 100 IU (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik gir du deg selv en injeksjon med Thorinane

Dersom du er i stand til å gi deg legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Før du injiserer deg selv med Thorinane

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis så, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du injiserer deg selv med Thorinane

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal

- injisere. En lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

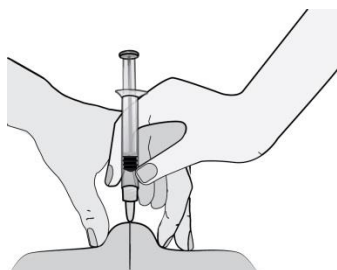


Ikke trykk på stempelet før du injiserer deg selv for å kvitte deg med luftbobler. Dette kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette er for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 5) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 6) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 7) Trykk stempelet inn med fingeren. Dette vil sende legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 8) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 9) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for avhending. Ikke

kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- *Bytte fra Thorinanetil blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))*
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Thorinane*
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Thorinanei henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra Thorinanetil behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp*
Slutt å ta Thorinane. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0-2 timer før du ville tatt neste injeksjon, og fortsett deretter som normalt.
- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Thorinane*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Thorinane før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Bruk av Thorinane hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Thorinane hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Dersom du tar for mye av Thorinane

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har tegn på problemer. Dersom et barn ved et uhell injiseres eller svelger Thorinane, må de på akuttavdelingen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Thorinane

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandling med Thorinane

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Thorinane-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige virkninger

Som alle lignende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Thorinane forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Thorinane og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på at en blodåre er blokkert som:
 - krampaktig smerte, rødhet, varme eller opphovning av et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose

- andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungene (pulmonal emboli)
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning
- Økte leverenzymmer

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for THORINANE
- Hudutslett (elveblest, urtikaria)
- Kløende rød hud
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet
- Redusert antall røde blodlegemer
- Høyt antall blodplater i blodet
- Hodepine

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen
- Store, røde, uregelmessig formede skader i huden, med eller uten blemmer
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon)
- Gulhet i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge
- Økt kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Økt antall eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve
- Hårtap
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein brytes lettere enn vanlig) etter lang tids behandling
- Prikking, nummenhet og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen
- Tap av kontroll over blære eller tarm (greier ikke å kontrollere når man må på toalettet)
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Thorinane

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Thorinane ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Thorinane

- Virkestoff er enoksaparinatrium.
Hver ml inneholder 100 mg enoksaparinatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 1,0 ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjoner.

Hvordan Thorinane ser ut og innholdet i pakningen

1,0 ml oppløsning i en klart, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en svart stempelstang av polypropylen.

Leveres i pakninger med 2 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopoli, Zografou,
Aten, Attiki 157 01
Hellas

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.