

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 2 000 j.m. (20 mg)/0,2 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 000 j.m./ml (100 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań

Każda ampułko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową w ilości odpowiadającej 2000 j.m. aktywności anty-Xa (co odpowiada 20 mg) w 0,2 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Enoksaparyna sodowa jest substancją biologiczną otrzymywaną w wyniku zasadowej depolimeryzacji estru benzyłowego heparyny pochodzącej z błony śluzowej jelit świni.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thorinane jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w:

- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.
- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.
- Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
- Ostрым zespole wieńcowym:
 - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.
 - Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka

Indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów można oszacować na podstawie zwalidowanego modelu stratyfikacji ryzyka.

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (SC). Wykazano, że przedoperacyjne rozpoczęcie (2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym) podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) jest skuteczne i bezpieczne w zabiegach chirurgicznych związanych z umiarkowanym ryzykiem.
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stosowanie enoksaparyny sodowej należy kontynuować przez co najmniej 7–10 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. przywrócenia mobilności). Profilaktykę należy kontynuować dopóki występuje istotne ograniczenie sprawności ruchowej pacjenta.
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym podawanie najlepiej rozpocząć 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli istnieje potrzeba rozpoczęcia profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej wcześniej niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym (np. u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka oczekującego na zabieg chirurgii ortopedycznej), ostatnie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym i należy ponownie rozpocząć podawanie produktu 12 godzin po zabiegu.
 - W przypadku pacjentów, którzy przeszli duży zabieg chirurgii ortopedycznej, zaleca się zastosowanie przedłużonej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) trwającej do 5 tygodni.
 - W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), u których wykonano zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej lub miednicy z powodu choroby nowotworowej, zaleca się przedłużoną profilaktykę ŻChZZ przez 4 tygodnie.

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych

Zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej przepisuje się na co najmniej 6 do 14 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. mobilności). Nie określono korzyści ze stosowania leczenia przez czas dłuższy niż 14 dni.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Enoksaparyna sodowa może być podawana podskórną zarówno raz na dobę w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) jak i dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.).

Lekarz powinien wybrać schemat w oparciu o indywidualną ocenę, w tym ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Schemat dawkowania 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę należy stosować u pacjentów bez powikłań, z niskim ryzykiem nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Schemat dawkowania 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę należy stosować u wszystkich innych pacjentów, np. u osób z otyłością, z objawową zatorowością płucną, chorobą nowotworową, z nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Leczenie enoksaparyną sodową przepisuje się średnio na okres 10 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe (patrz „Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe” na końcu punktu 4.2).

Zapobieganie tworzeniu się skrzepów podczas hemodializy

Zalecana dawka wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej.

U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć do 50 j.m./kg mc. (0,5 mg/kg mc.) w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.), jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

Podczas hemodializy enoksaparynę sodową należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku sesji dializy. Efekt takiej dawki jest zazwyczaj wystarczający na 4-godzinną sesję; jednak w przypadku zaobserwowania pierścieni fibrynowych, na przykład po dłuższej niż zwykle sesji dializy, można podać dodatkową dawkę od 50 j.m. do 100 j.m./kg mc. (od 0,5 do 1 mg/kg mc.).

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce lub leczeniu poddawanych sesjom hemodializy.

Ostry zespół wieńcowy: leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

- W leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin we wstrzyknięciu podskórnym w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni, a następnie do czasu ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.
Zaleca się także podawanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej nasycającej dawce doustnej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej kwasu acetylosalicylowego), a następnie w dawce podtrzymującej 75–325 mg/dobę przez długi czas, niezależnie od strategii leczenia.
- W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej to 3000 j.m. (30 mg) w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w połączeniu z dawką podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.), a następnie należy podawać podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin (maksymalnie 10 000 j.m. (100 mg) w przypadku każdej z pierwszych dwóch dawek podskórnych). Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwplatekowe, takie jak podawany doustnie kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg do 325 mg raz na dobę), o ile nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 8 dni lub do czasu wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę sodową należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego.
 - Dawkowanie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat przedstawiono w punkcie „Pacjenci w podeszłym wieku”.
 - W przypadku pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę enoksaparyny sodowej podano podskórną mniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek. Jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy podać enoksaparynę sodową w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

We wszystkich wskazaniach z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST nie jest konieczne zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4).

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin (maksymalnie 7500 j.m. (75 mg) podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek – patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2) i należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawania skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Tabela dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [15–30] ml/min):

Wskazanie	Schemat dawkowania
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej	2000 j.m. (20 mg) podskórnie raz na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku poniżej 75 lat)	1 x 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) plus 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat)	Bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek nie mają zastosowania we wskazaniu związanym z hemodializami.

- Umiarkowane i łagodne zaburzenia czynności nerek

Choć nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), zaleca się uważne monitorowanie kliniczne takich pacjentów.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Thorinane nie należy podawać domięśniowo.

W profilaktyce żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST enoksaparynę sodową należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

- W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
- W zapobieganiu tworzenia się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy lek należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Jednorazowa ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

W przypadku używania ampułek lub fiolek wielodawkowych zaleca się używanie strzykawki tuberkulinowej lub jej odpowiednika w celu zapewnienia pobrania odpowiedniej objętości leku.

- Technika wstrzyknięcia podskórnego:

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Enoksaparynę sodową podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych.

W przypadku używania ampułko-strzykawek nie należy usuwać pęcherzyka powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki. Jeśli wymagane jest dostosowanie ilości leku do wstrzyknięcia według masy ciała pacjenta, wówczas należy użyć ampułko-strzykawek z podziałką w celu uzyskania wymaganej objętości poprzez usunięcie nadmiaru roztworu przed wstrzyknięciem. Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach nie jest możliwe uzyskanie dokładnej dawki ze względu na dokładność podziałki na strzykawce – w takim przypadku należy zaokrąglić objętość do najbliższej podziałki.

Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylną-boczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły należy wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po delikatnym uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania. Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga dotycząca ampułkostrzykawek wyposażonych w automatyczny system bezpieczeństwa: System bezpieczeństwa jest uruchamiany po zakończeniu wstrzyknięcia (patrz instrukcje przedstawione w punkcie 6.6).

W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta należy zalecić mu przestrzeganie instrukcji przedstawionych w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku.

- Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):

W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.

Do wstrzykiwań dożylnych można używać zarówno fiolek wielodawkowych jak i ampułko-strzykawek. Enoksaparynę sodową należy podawać przez linię dożylną. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny sodowej z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać odpowiednią objętością soli fizjologicznej lub roztworu dekstrozy przed wykonaniem i po wykonaniu szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu

lecniczego. Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy.

- Wstępne szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) 3000 j.m. (30 mg)

W celu wykonania wstępnego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej w dawce 3000 j.m. (30 mg) przy użyciu ampułko-strzykawki z podziałką należy usunąć nadmiar objętości, tak aby w strzykawce pozostała tylko objętość odpowiadająca 3000 j.m. (30 mg). Dawkę 3000 j.m. (30 mg) można wówczas wstrzyknąć bezpośrednio do linii dożylniej.

- Dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w przypadku wykonywania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy wykonać dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

W celu zapewnienia dokładności podania niewielkiej objętości produktu, zaleca się rozcieńczenie leku do 300 j.m./ml (3 mg/ml).

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 300 j.m./ml (3 mg/ml) przy użyciu ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej, zaleca się użycie worka infuzyjnego o pojemności 50 ml (z roztworem fizjologicznym soli (0,9%) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy) w następujący sposób: Pobrać 30 ml płynu z worka infuzyjnego za pomocą strzykawki i usunąć ten płyn. Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej do pozostałych w worku 20 ml roztworu. Delikatnie wymieszać zawartość worka. Pobrać wymaganą objętość rozcieńczonego roztworu za pomocą strzykawki w celu podania produktu do linii dożylniej.

Po wykonaniu rozcieńczenia objętość przeznaczoną do wstrzyknięcia można obliczyć przy użyciu następującego wzoru: [objętość rozcieńczonego roztworu (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,1] lub w oparciu o poniższą tabelę. Zaleca się, aby przygotować rozcieńczony roztwór bezpośrednio przed użyciem.

Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia przez linię dożylną po wykonaniu rozcieńczenia do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml.

Masa ciała	Wymagana dawka 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.)	Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia po rozcieńczeniu do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml
---------------	--	--

[kg]	j.m.	[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

- Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego:

W celu zapobiegania tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciu do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)*

Należy zintensyfikować kontrolę kliniczną i badania laboratoryjne [czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)] w celu monitorowania działania VKA.

Ponieważ występuje pewien odstęp czasu, zanim VKA osiągnie swoje maksymalne działanie, leczenie enoksaparyną sodową należy kontynuować w stałej dawce tak długo, jak będzie to konieczne, w celu utrzymania wartości INR w zalecany zakres terapeutyczny dla danego wskazania w dwóch kolejnych testach.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują VKA, należy odstawić VKA i podać pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej, gdy poziom INR zmniejszy się poniżej zakresu terapeutycznego.

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulants, DOAC)*

W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących enoksaparynę sodową należy odstawić enoksaparynę sodową i rozpocząć podawanie DOAC 0 do 2 godzin przed zaplanowaną godziną podania następnej dawki enoksaparyny sodowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego DOAC.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują DOAC, pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej należy podać w zaplanowanym czasie przyjęcia następnej dawki DOAC.

Podanie w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, zalecane jest uważne monitorowanie neurologiczne ze względu na ryzyko powstawania krwiaków okołordzeniowych (patrz punkt 4.4).

- *Dawki stosowane w profilaktyce*

Należy zachować odstęp co najmniej 12 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika.

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 24 godzin.

Rozpoczęcie podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) 2 godziny przed operacją nie jest właściwe w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego.

- *Dawki stosowane w leczeniu*

Należy zachować odstęp co najmniej 24 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika (patrz też punkt 4.3).

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący 24 godziny przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 48 godzin.

U pacjentów otrzymujących dwie dawki w ciągu doby (tj. 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) należy pominąć drugą dawkę enoksaparyny sodowej aby uzyskać odpowiedni odstęp czasu przed założeniem lub usunięciem cewnika.

W tych punktach czasowych nadal wykrywa się poziom aktywności anty-Xa, a zalecane opóźnienia nie gwarantują uniknięcia powstania krwiaka okołordzeniowego.

Podobnie należy też rozważyć niestosowanie enoksaparyny sodowej przez co najmniej 4 godziny po wykonaniu nakłucia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub po usunięciu cewnika. Opóźnienie to powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem zarówno ryzyka zakrzepicy, jak i ryzyka krwawienia w związku z zabiegiem oraz występujących u pacjenta czynników ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

Enoksaparyna sodowa jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na enoksaparynę sodową, heparynę lub ich pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *Low molecular weight heparins*, LMWH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) w okresie ostatnich 100 dni lub obecność przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.4).
- Aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem oraz ze stanami medycznymi związanymi z wysokim ryzykiem krwawienia, w tym niedawno przebyty udar krwotoczny, owrzodzenie żołądka lub jelit, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przełyku, nieprawidłowości anatomiczne w układzie tętniczo-żylnym, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe bądź znieczulenie miejscowe, gdy enoksaparynę sodową stosowano w leczeniu w okresie ostatnich 24 godzin (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Ogólne*

Nie należy stosować enoksaparyny sodowej zamiennie z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi (z prostym zastąpieniem liczby jednostek). Te produkty lecznicze różnią się procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa oraz anty-IIa, jednostkami, dawkowaniem, a także skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Dlatego też wymagana jest szczególna uwaga i zapewnienie zgodności z instrukcjami stosowania specyficznymi dla każdego z produktów leczniczych.

- *Małopłytkowość poheparynowa (HIT) w wywiadzie < 100 dni*

Stosowanie enoksaparyny sodowej jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową w okresie ostatnich 100 dni lub z obecnością przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.3). Przeciwciała krążące mogą utrzymywać się kilka lat. Enoksaparynę sodową należy stosować z zachowaniem daleko posuniętej ostrożności u pacjentów z małopłytkowością poheparynową w wywiadzie (>100 dni) bez przeciwciał krążących. Decyzję o zastosowaniu enoksaparyny sodowej w takim przypadku można podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu alternatywnych metod leczenia bez stosowania heparyny (np. soli sodowej danaparoidu lub lepirudyny).

- *Monitorowanie liczby płytek krwi*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał. Małopłytkowość występuje zazwyczaj pomiędzy 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną sodową.

Ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej jest wyższe w przypadku pacjentów po operacjach, głównie po zabiegach kardiochirurgicznych, a także u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Dlatego zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową, a następnie regularne wykonywanie takiego oznaczenia w trakcie leczenia.

W razie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących małopłytkowość poheparynową (jakiegokolwiek nowego epizodu tętniczej i (lub) żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jakiegokolwiek bolesnej zmiany skórnej w miejscu wstrzyknięcia, jakiegokolwiek reakcji alergicznej lub anafilaktoidalnej podczas leczenia) należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Pacjenci muszą mieć świadomość tego, że objawy takie mogą wystąpić oraz że powinni wówczas poinformować o tym swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W praktyce w przypadku zaobserwowania potwierdzonego istotnego obniżenia liczby płytek krwi (o 30% do 50% wartości początkowej) leczenie enoksaparyną sodową należy natychmiast przerwać i należy zastosować u pacjenta inne leczenie przeciwzakrzepowe bez stosowania heparyny.

- *Krwotok*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie może wystąpić w dowolnej lokalizacji. W przypadku wystąpienia krwawienia należy zbadać miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Enoksaparynę sodową, tak jak w przypadku każdej innej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować ostrożnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie,
- niedawno przeżyty udar niedokrwienny,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- niedawno stwierdzona retinopatia cukrzycowa,
- przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub okulistyczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- *Badania laboratoryjne*

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na czas krwawienia ani na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi ani na wiązanie fibrynogenu z płytkami.

W przypadku stosowania wyższych dawek może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu aPTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny sodowej, dlatego pomiary tych parametrów nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny sodowej.

- *Znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe*

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w okresie 24 godzin po podaniu enoksaparyny sodowej w dawkach terapeutycznych (patrz też punkt 4.3).

Odnotowano przypadki krwotoków okołordzeniowych w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny sodowej i wykonania zabiegu znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny sodowej w dawkach 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę lub mniejszych. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku: używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnie stosowanych znieczuleń podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub u pacjentów po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa w wywiadzie lub deformacjami kręgosłupa.

W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny sodowej i znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie podpajęczynówkowe wykonywać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny sodowej jest słabe; jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany. W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny [15-30 ml/minutę] niezbędne są dodatkowe środki ostrożności, ponieważ eliminacja enoksaparyny sodowej jest wówczas wydłużona (patrz punkt 4.2).

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy prowadzić ściśle monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych deficytów neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe

(drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwaka okołordzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z rozważeniem dekompresji rdzenia kręgowego, pomimo iż leczenie takie może nie zapobiec następstwom neurologicznym oraz może nie odwrócić takich następstw.

- *Martwica skóry, zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych obserwowano przypadki martwicy skóry i zapalenia naczyń krwionośnych skóry; w razie wystąpienia takich zaburzeń leczenie należy niezwłocznie przerwać.

- *Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej*

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń krwionośnych należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny sodowej w trakcie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej interwencji wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny sodowej. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po usunięciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwaka.

- *Ostre zakaźne zapalenie wsierdzia*

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania heparyny u pacjentów z ostrym zakaźnym zapaleniem wsierdzia ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Jeżeli zastosowanie leku zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, decyzję taką należy podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku.

- *Sztuczne zastawki serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba podstawowa i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu.

- *Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca otrzymujących enoksaparynę sodową (100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u 2 z 8 kobiet wystąpiły zakrzepy powodujące zablokowanie zastawki i prowadzące do śmierci matki oraz płodu. Odnotowano pojedyncze doniesienia po zarejestrowaniu produktu leczniczego dotyczące zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, u których stosowano enoksaparynę sodową w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być narażone na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

- *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów oraz ewentualne rozważenie zredukowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę sodową wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów, jak również można rozważyć monitorowanie biologiczne poprzez oznaczanie aktywności anty-Xa (patrz punkty 4.2 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Ze względu na znacznie zwiększoną ekspozycję na enoksaparynę sodową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania dawek leczniczych oraz profilaktycznych (patrz punkt 4.2). Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Modyfikacja dawkowania na podstawie monitorowania poziomu aktywności anty-Xa jest niemiarodajna i nie zalecana u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci o niskiej masie ciała*

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę sodową po zastosowaniu profilaktycznych dawek (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o niskiej masie ciała (<57 kg) co może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci otyli*

Pacjenci otyli należą do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) >30 kg/m² pc.) nie zostało dokładnie określone i nie ma zgodności co do konieczności dostosowania dawki. Pacjentów takich należy wnikliwie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- *Hiperkaliemia*

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasica metaboliczną, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

- *Identyfikowalność produktu*

Heparyny drobnocząsteczkowe należą do biologicznych produktów leczniczych. W celu poprawienia możliwości zidentyfikowania pochodzenia heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się, aby osoby z fachowego personelu medycznego odnotowywały nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu leczniczego w dokumentacji pacjenta.

Zawartość sodu

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- *Inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4)*

Przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie wskazane. Jeśli dana kombinacja jest wskazana, stosowanie enoksaparyny sodowej wymaga uważnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Są to m.in. następujące produkty lecznicze:

- salicylany o działaniu ogólnoustrojowym, kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwzapalnych oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ketorolak,
- Inne leki trombolityczne (np. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności:

Następujące produkty lecznicze można stosować jednocześnie z enoksaparyną sodową z zachowaniem ostrożności:

- *Inne produkty lecznicze mające wpływ na hemostazę, takie jak:*
 - Inhibitory agregacji płytek krwi, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce antyagregacyjnej (w celu ochrony serca), kłopidogrel, tyklopidyna i leki z klasy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa wskazane w ostrym zespole wieńcowym z powodu ryzyka krwawienia,
 - Dextran 40,
 - Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym.
- *Produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu:*

Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy, można podawać jednocześnie z enoksaparyną sodową pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.3). Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.

Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.

Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. U szczurów w okresie laktacji enoksaparyna oraz jej metabolity przenikały do mleka w bardzo małym stopniu.

Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności, należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Thorinane.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat wpływu enoksaparyny sodowej na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enoksaparyna sodowa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enoksaparynę sodową oceniano u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych lub brzusznych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1169 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, 559 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, a także 10 176 pacjentów otrzymujących lek w ramach leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich po operacjach lub u unieruchomionych pacjentów z ostrymi schorzeniami enoksaparynę sodową stosowano w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową zarówno w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin jak i 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST schemat podawania enoksaparyny sodowej był następujący: 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 100 mg/kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki, małopłytkowość i trombocytoza (patrz punkt 4.4 oraz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (znak „*” oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego).

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych klasach układów

narządów zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza.
- Rzadko: Eozynofilia*
- Rzadko: Przypadki małopłytkowości immunoalergiczej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Często: Reakcje alergiczne
- Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs*

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: Bóle głowy*

Zaburzenia naczyniowe

- Rzadko: Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy)
- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby*
- Rzadko: Cholestatyczne uszkodzenie wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Pokrzywka, świąd, rumień
- Niezbyt często: Pęcherzowe zapalenie skóry
- Rzadko: Łysienie*
- Rzadko: Zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry*, zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością). Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Rzadko: Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)
- Niezbyt często: Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

- Rzadko: Hiperkaliemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotoki

Obejmowały one duże krwotoki, obserwowane u nie więcej niż 4,2% pacjentów (pacjentów po zabiegach chirurgicznych). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U pacjentów chirurgicznych powikłania krwotoczne uznawano za poważne: (1) jeśli krwotok spowodował istotne zdarzenie kliniczne lub (2) jeśli towarzyszył mu spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub konieczne było przetoczenie 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze uznawano za poważne.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy

^a: taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Małopłytkowość i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^b <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^b <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Często:</i> Trombocytoza^b Małopłytkowość <i>Bardzo rzadko:</i> Małopłytkowość immunologiczna

^b: Podwyższenie liczby płytek krwi >400 G/l

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny sodowej po podaniu dożylnym, pozaustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. Enoksaparyna sodowa podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw.

Leczenie

Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylnie protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej, o ile produkt ten podano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać w infuzji w dawce 0,5 mg na 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej. Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny sodowej podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny sodowej nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%) (patrz druki informacyjne produktów leczniczych zawierających sole protaminy).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne. Kod ATC: B01A B05

Thorinane jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Działanie farmakodynamiczne

Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej około 4500 daltonów, w której aktywność przeciwzakrzepowa i przeciwkrzepliwa standardowej heparyny została rozdzielona. Substancją leczniczą jest sól sodowa.

Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna sodowa wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg), przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6. Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zidentyfikowano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrandta (ang. *von Willebrand factor*, vWF) ze śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.

W przypadku stosowania w profilaktyce enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z operacją

Rozszerzona profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji ortopedycznej:

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, oceniającym stosowanie przedłużonej profilaktyki u pacjentów poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, 179 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=90) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=89) przez 3 tygodnie. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo; nie odnotowano przypadków zatorowości płucnej. Nie wystąpiły też epizody poważnego krwawienia.

Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo raz na dobę podskórnie n (%)
Wszyscy pacjenci otrzymujący dawki profilaktyczne	90 (100)	89 (100)
ŻChZZ ogółem	6 (6,6)	18 (20,2)
ZZG ogółem (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksymalna ZZG (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*wartość p w porównaniu z placebo =0,008		
[#] wartość p w porównaniu z placebo =0,537		

W drugim badaniu z podwójnie ślepą próbą 262 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=131) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=131) przez 3 tygodnie. Podobnie jak w pierwszym badaniu, częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod względem epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem (enoksaparyna sodowa: 21 [16%] w porównaniu z placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), jak i pod względem proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna sodowa: 8 [6,1%] w porównaniu z placebo: 28 [21,4%]; p≤0,001). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą enoksaparyny sodowej i grupą placebo.

Rozszerzona profilaktyka zakrzepicy żył głębokich po operacjach onkologicznych

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą porównywano czterotygodniowy i jednotygodniowy schemat profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności u 332 pacjentów poddawanych planowej operacji z powodu chorób nowotworowych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej. Pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową (4000 j.m. (40 mg) podskórnie) codziennie przez 6 do 10 dni, a następnie losowo przydzielano ich do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową lub placebo przez kolejne 21 dni. Wykonywano obustronną flebografię pomiędzy dniem 25 i 31 lub wcześniej, jeśli wystąpiły objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów obserwowano przez trzy miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem

enoksaparyny sodowej prowadzona przez cztery tygodnie po operacji z powodu choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej istotnie redukowała częstość występowania zakrzepicy wykazanej we flebografii w porównaniu ze stosowaniem profilaktyki enoksaparyną sodową przez jeden tydzień. Częstość występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przy zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej wynosiła 12,0% (n=20) w grupie placebo oraz 4,8% (n=8) w grupie enoksaparyny; p=0,02. Różnica ta utrzymywała się po trzech miesiącach [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania krwawienia ani innych powikłań w okresie fazy podwójnie zaślepionej ani w okresie obserwacji.

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych enoksaparynę sodową w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie porównywano z placebo w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich u pacjentów internistycznych w przebiegu ostrego schorzenia ze znacznym ograniczeniem ruchowym (co zdefiniowano jako przechodzenie odległości <10 m przez ≤3 dni). Do badania włączano pacjentów z niewydolnością serca (w klasie III lub IV według NYHA), ostrą niewydolnością oddechową lub powikłaną przewlekłą niewydolnością oddechową, a także z ostrym zakażeniem lub ostrą chorobą reumatyczną, jeśli były one związane z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (wiek ≥75 lat, choroba nowotworowa, epizod żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie, otyłość, żylaki, terapia hormonalna oraz przewlekła niewydolność serca lub niewydolność oddechowa). Do badania zakwalifikowano łącznie 1102 pacjentów, a 1073 pacjentów otrzymało leczenie. Leczenie kontynuowano przez 6 do 14 dni (mediana czasu trwania: 7 dni). Enoksaparyna sodowa podawana w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, podskórnie, istotnie redukowała częstość występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo. Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci internistyczni z ostrym schorzeniem	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
ZŻG ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksymalna ZŻG (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ŻChZZ = epizody żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, które obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz zgon uznany za spowodowany powikłaniem zakrzepowo-zatorowym			
* wartość p w porównaniu z placebo =0,0002			

Około 3 miesiące po włączeniu do badania częstość występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) niż w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania krwawień ogółem oraz poważnych krwawień wynosiła odpowiednio 8,6% i 1,1% w grupie placebo, 11,7% i 0,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) oraz 12,6% i 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną

W wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu 900 pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną zrandomizowano do grup otrzymujących w trakcie hospitalizacji leczenie według następujących schematów: (i) enoksaparyna sodowa w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, podskórnie, (ii) enoksaparyna sodowa w

dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, podskórnie, lub (iii) heparyna w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (podawany do czasu osiągnięcia wartości aPTT od 55 do 85 sekund). W badaniu tym zrandomizowano łącznie 900 pacjentów i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymywali także warfarynę sodową (w dawce dostosowanej według czasu protrombinowego w celu osiągnięcia wartości współczynnika INR od 2,0 do 3,0), przy czym podawanie tego leku rozpoczęto w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej heparyny i kontynuowano przez 90 dni. Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej terapii heparyną stosowano przez co najmniej 5 dni, do czasu osiągnięcia docelowej wartości współczynnika INR dla leczenia warfaryną sodową. Oba schematy leczenia enoksaparyną sodową były równie skuteczne jak leczenie standardową heparyną pod względem redukcji ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną). Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę podskórnie n (%)	Heparyna Leczenie dożylne dostosowane według aPTT n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci z zakrzepicą żył głębokich powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tylko ŻŻG (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksymalna ŻŻG (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
ZP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ŻChZZ = epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich powikłana bądź niepowikłana zatorowością płucną) *95% przedział ufności dla różnic w częstości występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem pomiędzy grupami leczenia wynosił: - enoksaparyna sodowa raz na dobę w porównaniu z heparyną: (-3,0 do 3,5), - enoksaparyna sodowa co 12 godzin w porównaniu z heparyną: (-4,2 do 1,7).			

Częstość występowania poważnego krwawienia wynosiła odpowiednio 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, 1,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 2,1% w grupie heparyny.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

W dużym wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej bądź z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących albo enoksaparynę sodową w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, albo heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie w dawce skorygowanej na podstawie wartości aPTT, w obu przypadkach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę). Pacjenci musieli być leczeni w szpitalu przez co najmniej 2 doby, lecz nie dłużej niż przez 8 dni, do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej, rewaskularyzacji bądź wypisu. Pacjentów obserwowano do 30. dnia. W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała połączoną częstość występowania nawrotów dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu – wartość ta zmniejszyła się z 19,8 do 16,6% (redukcja ryzyka względnego o 16,2%) w 14. dniu. Taka redukcja połączonej częstości występowania zdarzeń utrzymywała się po 30 dniach (z 23,3 do 19,8%, redukcja ryzyka względnego o 15%).

Nie odnotowano istotnych różnic pod względem występowania poważnych krwotoków, choć najczęściej występowały krwawienia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

W dużym, wieloośrodkowym badaniu 20 479 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST kwalifikujących się do otrzymania leczenia fibrynolitycznego zrandomizowano do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 3000 j.m. (30 mg) w połączeniu z dawką 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podaną podskórnie, a następnie we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, bądź do grupy otrzymującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do wartości aPTT przez 48 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leczenie kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 30 dni. Dawkowanie enoksaparyny sodowej modyfikowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku (co najmniej 75 lat). Wstrzyknięcia podskórne enoksaparyny sodowej podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez maksymalnie osiem dni (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów poddano zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej przy wspomagającym leczeniu przeciwzakrzepowym z zastosowaniem badanego leku podawanego metodą ślepej próby. Mianowicie w przypadku pacjentów otrzymujących enoksaparynę sodową zabieg PCI wykonywano w trakcie leczenia tym produktem leczniczym (bez zmiany leczenia), z zastosowaniem schematu ustalonego we wcześniejszych badaniach, tj. bez dodatkowej dawki, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano mniej niż 8 godzin przed napełnieniem balonu, natomiast z szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus) dawki 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu.

W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub ponowny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji [9,9% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 12,0% w grupie heparyny niefrakcjonowanej] z redukcją ryzyka względnego o 17% ($p<0,001$).

Korzyści z leczenia enoksaparyną sodową, wyraźnie widoczne w odniesieniu do szeregu punktów końcowych dotyczących skuteczności, pojawiały się po 48 godzinach – w tym czasie zaobserwowano redukcję o 35% ryzyka względnego wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej ($p<0,001$).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy pozostawał spójny w kluczowych podgrupach, między innymi wyróżnionych na podstawie wieku, płci, lokalizacji zawału, cukrzycy w wywiadzie, wcześniejszego zawału mięśnia sercowego, typu podanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.

Wystąpiły istotne korzyści z leczenia enoksaparyną sodową w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej w okresie 30 dni po randomizacji (redukcja ryzyka względnego o 23%), a także u pacjentów leczonych zachowawczo (redukcja ryzyka względnego o 15%, $p=0,27$ dla interakcji).

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego lub krwotok wewnętrzny w okresie 30 dni (miara korzyści klinicznych netto) była istotnie niższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (10,1%) w porównaniu z grupą heparyny (12,2%), co odpowiada redukcji ryzyka względnego o 17% na korzyść leczenia enoksaparyną sodową.

Częstość występowania poważnego krwawienia w okresie 30 dni była istotnie wyższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (2,1%) niż w grupie heparyny (1,4%). Odnotowano też większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie enoksaparyny sodowej (0,5%) niż w grupie heparyny (0,1%), natomiast częstość występowania krwawienia wewnętrznego była podobna w obu grupach (0,8% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 0,7% w grupie heparyny).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy zaobserwowany w okresie pierwszych 30 dni utrzymywał się w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych dostępnych w publikacjach literaturowych stosowanie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) u pacjentów z marskością wątroby (klasy B-C w skali Childa-Pugha), wydaje się być bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej. Należy zaznaczyć, że dane bazujące na dostępnej literaturze mogą mieć ograniczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4) oraz ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań oceniających dawkowanie u pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej oceniano głównie w kategoriach czasu utrzymywania się aktywności anty-Xa w osoczu, a także aktywności anty-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym. Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anty-Xa i anty-IIa przeprowadzono zwalidowaną metodą amidolityczną.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność enoksaparyny sodowej po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anty-Xa, wynosi około 100%.

Mogą być stosowane różne dawki i postacie oraz różne schematy dawkowania:

Przeciętna maksymalna aktywność anty-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 5 godzin po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 j.m./ml aktywności anty-Xa po jednokrotnym podaniu podskórnym dawek odpowiednio: 2000 j.m., 4000 j.m., 100 j.m./kg mc. i 150 j.m./kg mc. (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.).

Po podaniu produktu leczniczego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 3000 j.m. (30 mg), a następnie podskórnym w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anty-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% poziomowi w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest osiągnięty w drugim dniu leczenia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik ekspozycji jest o około 15% większy niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia przy średniej ekspozycji o około 65% wyższej niż po podaniu pojedynczej dawki oraz przy średnim maksymalnym stężeniu leku i minimalnym stężeniu leku wynoszącym odpowiednio około 1,2 i 0,52 j.m./ml.

Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu od 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek.

Zmienność wewnątrzosobnicza i międzynosobnicza jest niewielka. Nie obserwuje się kumulacji leku po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Aktywność anty-IIa w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anty-Xa. Średnia maksymalna aktywność anty-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po

wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny sodowej wynosi około 4,3 litra i jest zbliżona do objętości krwi.

Metabolizm

Enoksaparyna sodowa jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja

Enoksaparyna sodowa jest produktem leczniczym o niskim klirensie; średni klirens anty-Xa w osoczu wynosi 0,74 l/h po podaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) w 6-godzinnej infuzji dożylniej. Eliminacja wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 5 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny sodowej w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne tego związku są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych z prawidłową czynnością nerek. Jednak, ze względu na to, że z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny sodowej może być zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby leczonych enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, zmniejszenie maksymalnej aktywności anty-Xa było związane ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności wątroby (ocenianych według kategorii w skali Childa-Pugha). Spadek ten był głównie związany ze zmniejszeniem poziomu ATIII wtórnym do zmniejszonej syntezy ATIII u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zaobserwowano liniową współzależność pomiędzy klirensiem anty-Xa w osoczu i klirensiem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na aktywność anty-Xa w stanie stacjonarnym, wyrażona w wartościach AUC, ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu produktu leczniczego w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetyka enoksaparyny sodowej jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50 lub 100 j.m./kg mc. (0,25, 0,50 lub 1,0 mg/kg mc.), jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe niż w grupie kontrolnej.

Masa ciała

Po wielokrotnym podskórnym podawaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30–48 kg/m²) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała, podczas gdy maksymalny poziom aktywności anty-Xa w osoczu nie ulega zwiększeniu. Po podaniu podskórnym pacjentom z otyłością obserwowano mniejszy klirens skorygowany na masę ciała.

W przypadku stosowania dawek nieskorygowanych na masę ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu dawki 4000 j.m. (40 mg) następuje zwiększenie ekspozycji na anty-Xa o 52% u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) oraz zwiększenie tej ekspozycji w analogicznej grupie mężczyzn (<57 kg) o 27% w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enoksaparyną sodową i lekami trombolitycznymi w przypadku ich jednoczesnego podawania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na szczurach i psach, którym podawano produkt drogą podskórną w dawce 15 mg/kg na dobę przez okres 13 tygodni oraz w badaniach toksyczności na szczurach i małpach, którym podawano produkt drogą podskórną i dożylną w dawce 10 mg/kg na dobę przez okres 26 tygodni, oprócz działania enoksaparyny sodowej jako leku przeciwzakrzepowego, nie stwierdzono działań niepożądanych.

Nie zaobserwowano aktywności mutagennej enoksaparyny sodowej w badaniach *in vitro*, między innymi w teście Amesa i w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy; nie stwierdzono też aktywności klastogennej w teście *in vitro* aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich ani w badaniach *in vivo* aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura.

Badaniach przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę sodową podskórną w dawkach do 30 mg/kg na dobę, nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne lub działanie toksyczne na płód. Nie zaobserwowano niekorzystnego działania enoksaparyny sodowej na płodność i zdolności rozrodcze samców i samic szczura, którym podawano produkt leczniczy podskórną w dawkach do 20 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne

Leku Thorinane nie należy mieszać z żadnymi innymi wstrzyknięciami ani infuzjami.

Wstrzyknięcie dożylne (bolus) – dotyczy wyłącznie wskazania w leczeniu świeżego STEMI

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka

2 lata

Produkt leczniczy rozcieńczony roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy

8 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,2 ml roztworu w trzonie strzykawki z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutyłowej i niebieskim polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Opakowania po 2 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INSTRUKCJA UŻYCIA: AMPULKO-STRZYKAWKA

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampulko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampulko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, ścżenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

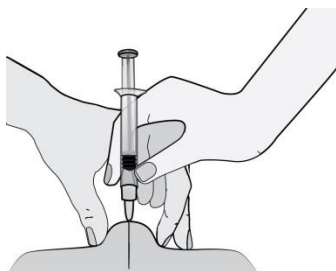


Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre

odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 4 000 j.m. (40 mg)/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 000 j.m./ml (100 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań

Każda ampulko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową w ilości odpowiadającej 4000 j.m. aktywności anty-Xa (co odpowiada 40 mg) w 0,4 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Enoksaparyna sodowa jest substancją biologiczną otrzymywaną w wyniku zasadowej depolimeryzacji estru benzyłowego heparyny pochodzącej z błony śluzowej jelit świni.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thorinane jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w:

- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.
- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.
- Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
- Ostrego zespole wieńcowym:
 - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.
 - Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka

Indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów można oszacować na podstawie zwalidowanego modelu stratyfikacji ryzyka.

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (SC). Wykazano, że przedoperacyjne rozpoczęcie (2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym) podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) jest skuteczne i bezpieczne w zabiegach chirurgicznych związanych z umiarkowanym ryzykiem.
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stosowanie enoksaparyny sodowej należy kontynuować przez co najmniej 7–10 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. przywrócenia mobilności). Profilaktykę należy kontynuować dopóki występuje istotne ograniczenie sprawności ruchowej pacjenta.
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym podawanie najlepiej rozpocząć 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli istnieje potrzeba rozpoczęcia profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej wcześniej niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym (np. u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka oczekującego na zabieg chirurgii ortopedycznej), ostatnie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym i należy ponownie rozpocząć podawanie produktu 12 godzin po zabiegu.
 - W przypadku pacjentów, którzy przeszli duży zabieg chirurgii ortopedycznej, zaleca się zastosowanie przedłużonej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) trwającej do 5 tygodni.
 - W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), u których wykonano zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej lub miednicy z powodu choroby nowotworowej, zaleca się przedłużoną profilaktykę ŻChZZ przez 4 tygodnie.

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych

Zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej przepisuje się na co najmniej 6 do 14 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. mobilności). Nie określono korzyści ze stosowania leczenia przez czas dłuższy niż 14 dni.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Enoksaparyna sodowa może być podawana podskórną zarówno raz na dobę w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) jak i dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.).

Lekarz powinien wybrać schemat w oparciu o indywidualną ocenę, w tym ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Schemat dawkowania 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę należy stosować u pacjentów bez powikłań, z niskim ryzykiem nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Schemat dawkowania 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę należy stosować u wszystkich innych pacjentów, np. u osób z otyłością, z objawową zatorowością płucną, chorobą nowotworową, z nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Leczenie enoksaparyną sodową przepisuje się średnio na okres 10 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe (patrz „Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe” na końcu punktu 4.2).

Zapobieganie tworzeniu się skrzepów podczas hemodializy

Zalecana dawka wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej.

U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć do 50 j.m./kg mc. (0,5 mg/kg mc.) w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.), jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

Podczas hemodializy enoksaparynę sodową należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku sesji dializy. Efekt takiej dawki jest zazwyczaj wystarczający na 4-godzinną sesję; jednak w przypadku zaobserwowania pierścieni fibrynowych, na przykład po dłuższej niż zwykle sesji dializy, można podać dodatkową dawkę od 50 j.m. do 100 j.m./kg mc. (od 0,5 do 1 mg/kg mc.).

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce lub leczeniu poddawanych sesjom hemodializy.

Ostry zespół wieńcowy: leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

- W leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin we wstrzyknięciu podskórnym w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni, a następnie do czasu ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.
Zaleca się także podawanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej nasycającej dawce doustnej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej kwasu acetylosalicylowego), a następnie w dawce podtrzymującej 75–325 mg/dobę przez długi czas, niezależnie od strategii leczenia.
- W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej to 3000 j.m. (30 mg) w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w połączeniu z dawką podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.), a następnie należy podawać podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin (maksymalnie 10 000 j.m. (100 mg) w przypadku każdej z pierwszych dwóch dawek podskórnych). Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwplatekowe, takie jak podawany doustnie kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg do 325 mg raz na dobę), o ile nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 8 dni lub do czasu wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę sodową należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego.
 - Dawkowanie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat przedstawiono w punkcie „Pacjenci w podeszłym wieku”.
 - W przypadku pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę enoksaparyny sodowej podano podskórną mniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek. Jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy podać enoksaparynę sodową w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

We wszystkich wskazaniach z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST nie jest konieczne zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4).

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin (maksymalnie 7500 j.m. (75 mg) podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek – patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2) i należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawania skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Tabela dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [15–30] ml/min):

Wskazanie	Schemat dawkowania
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej	2000 j.m. (20 mg) podskórnie raz na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku poniżej 75 lat)	1 x 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) plus 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat)	Bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek nie mają zastosowania we wskazaniu związanym z hemodializami.

- Umiarkowane i łagodne zaburzenia czynności nerek

Choć nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), zaleca się uważne monitorowanie kliniczne takich pacjentów.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Thorinane nie należy podawać domięśniowo.

W profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST enoksaparynę sodową należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

- W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
- W zapobieganiu tworzenia się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy lek należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Jednorazowa ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

W przypadku używania ampułek lub fiolek wielodawkowych zaleca się używanie strzykawki tuberkulinowej lub jej odpowiednika w celu zapewnienia pobrania odpowiedniej objętości leku.

- Technika wstrzyknięcia podskórnego:

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Enoksaparynę sodową podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych.

W przypadku używania ampułko-strzykawek nie należy usuwać pęcherzyka powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki. Jeśli wymagane jest dostosowanie ilości leku do wstrzyknięcia według masy ciała pacjenta, wówczas należy użyć ampułko-strzykawek z podziałką w celu uzyskania wymaganej objętości poprzez usunięcie nadmiaru roztworu przed wstrzyknięciem. Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach nie jest możliwe uzyskanie dokładnej dawki ze względu na dokładność podziałki na strzykawce – w takim przypadku należy zaokrąglić objętość do najbliższej podziałki.

Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylną-boczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły należy wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po delikatnym uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania. Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga dotycząca ampułkostrzykawek wyposażonych w automatyczny system bezpieczeństwa: System bezpieczeństwa jest uruchamiany po zakończeniu wstrzyknięcia (patrz instrukcje przedstawione w punkcie 6.6).

W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta należy zalecić mu przestrzeganie instrukcji przedstawionych w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku.

- Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):

W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.

Do wstrzykiwań dożylnych można używać zarówno fiolek wielodawkowych jak i ampułko-strzykawek. Enoksaparynę sodową należy podawać przez linię dożylną. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny sodowej z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać odpowiednią objętością soli fizjologicznej lub roztworu dekstrozy przed wykonaniem i po wykonaniu szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu

lecniczego. Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy.

- Wstępne szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) 3000 j.m. (30 mg)

W celu wykonania wstępnego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej w dawce 3000 j.m. (30 mg) przy użyciu ampułko-strzykawki z podziałką należy usunąć nadmiar objętości, tak aby w strzykawce pozostała tylko objętość odpowiadająca 3000 j.m. (30 mg). Dawkę 3000 j.m. (30 mg) można wówczas wstrzyknąć bezpośrednio do linii dożylniej.

- Dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w przypadku wykonywania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy wykonać dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

W celu zapewnienia dokładności podania niewielkiej objętości produktu, zaleca się rozcieńczenie leku do 300 j.m./ml (3 mg/ml).

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 300 j.m./ml (3 mg/ml) przy użyciu ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej, zaleca się użycie worka infuzyjnego o pojemności 50 ml (z roztworem fizjologicznym soli (0,9%) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy) w następujący sposób: Pobrać 30 ml płynu z worka infuzyjnego za pomocą strzykawki i usunąć ten płyn. Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej do pozostałych w worku 20 ml roztworu. Delikatnie wymieszać zawartość worka. Pobrać wymaganą objętość rozcieńczonego roztworu za pomocą strzykawki w celu podania produktu do linii dożylniej.

Po wykonaniu rozcieńczenia objętość przeznaczoną do wstrzyknięcia można obliczyć przy użyciu następującego wzoru: [objętość rozcieńczonego roztworu (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,1] lub w oparciu o poniższą tabelę. Zaleca się, aby przygotować rozcieńczony roztwór bezpośrednio przed użyciem.

Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia przez linię dożylną po wykonaniu rozcieńczenia do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml.

Masa ciała	Wymagana dawka 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.)	Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia po rozcieńczeniu do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml
------------	--	--

[kg]	j.m.	[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

- Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego:

W celu zapobiegania tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciu do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)*

Należy zintensyfikować kontrolę kliniczną i badania laboratoryjne [czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)] w celu monitorowania działania VKA.

Ponieważ występuje pewien odstęp czasu, zanim VKA osiągnie swoje maksymalne działanie, leczenie enoksaparyną sodową należy kontynuować w stałej dawce tak długo, jak będzie to konieczne, w celu utrzymania wartości INR w zalecany zakres terapeutyczny dla danego wskazania w dwóch kolejnych testach.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują VKA, należy odstawić VKA i podać pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej, gdy poziom INR zmniejszy się poniżej zakresu terapeutycznego.

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulants, DOAC)*

W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących enoksaparynę sodową należy odstawić enoksaparynę sodową i rozpocząć podawanie DOAC 0 do 2 godzin przed zaplanowaną godziną podania następnej dawki enoksaparyny sodowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego DOAC.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują DOAC, pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej należy podać w zaplanowanym czasie przyjęcia następnej dawki DOAC.

Podanie w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, zalecane jest uważne monitorowanie neurologiczne ze względu na ryzyko powstawania krwiaków okołordzeniowych (patrz punkt 4.4).

- *Dawki stosowane w profilaktyce*

Należy zachować odstęp co najmniej 12 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika.

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 24 godzin.

Rozpoczęcie podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) 2 godziny przed operacją nie jest właściwe w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego.

- *Dawki stosowane w leczeniu*

Należy zachować odstęp co najmniej 24 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika (patrz też punkt 4.3).

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący 24 godziny przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 48 godzin.

U pacjentów otrzymujących dwie dawki w ciągu doby (tj. 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) należy pominąć drugą dawkę enoksaparyny sodowej aby uzyskać odpowiedni odstęp czasu przed założeniem lub usunięciem cewnika.

W tych punktach czasowych nadal wykrywa się poziom aktywności anty-Xa, a zalecane opóźnienia nie gwarantują uniknięcia powstania krwaka okołordzeniowego.

Podobnie należy też rozważyć niestosowanie enoksaparyny sodowej przez co najmniej 4 godziny po wykonaniu nakłucia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub po usunięciu cewnika. Opóźnienie to powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem zarówno ryzyka zakrzepicy, jak i ryzyka krwawienia w związku z zabiegiem oraz występujących u pacjenta czynników ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

Enoksaparyna sodowa jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na enoksaparynę sodową, heparynę lub ich pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *Low molecular weight heparins*, LMWH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) w okresie ostatnich 100 dni lub obecność przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.4).

- Aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem oraz ze stanami medycznymi związanymi z wysokim ryzykiem krwawienia, w tym niedawno przebyty udar krwotoczny, owrzodzenie żołądka lub jelit, obecność nowotworu złośliwego obarczonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przełyku, nieprawidłowości anatomiczne w układzie tętniczo-żylnym, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe bądź znieczulenie miejscowe, gdy enoksaparynę sodową stosowano w leczeniu w okresie ostatnich 24 godzin (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Ogólne*

Nie należy stosować enoksaparyny sodowej zamiennie z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi (z prostym zastąpieniem liczby jednostek). Te produkty lecznicze różnią się procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa oraz anty-IIa, jednostkami, dawkowaniem, a także skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Dlatego też wymagana jest szczególna uwaga i zapewnienie zgodności z instrukcjami stosowania specyficznymi dla każdego z produktów leczniczych.

- *Małopłytkowość poheparynowa (HIT) w wywiadzie (>100 dni)*

Stosowanie enoksaparyny sodowej jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową w okresie ostatnich 100 dni lub z obecnością przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.3). Przeciwciała krążące mogą utrzymywać się kilka lat. Enoksaparynę sodową należy stosować z zachowaniem daleko posuniętej ostrożności u pacjentów z małopłytkowością poheparynową w wywiadzie (>100 dni) bez przeciwciał krążących. Decyzję o zastosowaniu enoksaparyny sodowej w takim przypadku można podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu alternatywnych metod leczenia bez stosowania heparyny (np. soli sodowej danaparoidu lub lepirudyny).

- *Monitorowanie liczby płytek krwi*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał. Małopłytkowość występuje zazwyczaj pomiędzy 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną sodową.

Ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej jest wyższe w przypadku pacjentów po operacjach, głównie po zabiegach kardiologicznych, a także u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Dlatego zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową, a następnie regularne wykonywanie takiego oznaczenia w trakcie leczenia.

W razie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących małopłytkowość poheparynową (jakiegokolwiek nowego epizodu tętniczej i (lub) żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, jakiegokolwiek bolesnej zmiany skórnej w miejscu wstrzyknięcia, jakiegokolwiek reakcji alergicznej lub anafilaktoidalnej podczas leczenia) należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Pacjenci muszą mieć świadomość tego, że objawy takie mogą wystąpić oraz że powinni wówczas poinformować o tym swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W praktyce w przypadku zaobserwowania potwierdzonego istotnego obniżenia liczby płytek krwi (o 30% do 50% wartości początkowej) leczenie enoksaparyną sodową należy natychmiast przerwać i należy zastosować u pacjenta inne leczenie przeciwzakrzepowe bez stosowania heparyny.

- *Krwotok*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie może wystąpić w dowolnej lokalizacji. W przypadku wystąpienia krwawienia należy zbadać miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Enoksaparynę sodową, tak jak w przypadku każdej innej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować

ostrożnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie,
- niedawno przebyty udar niedokrwienny,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- niedawno stwierdzona retinopatia cukrzycowa,
- przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub okulistyczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- *Badania laboratoryjne*

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na czas krwawienia ani na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi ani na wiązanie fibrynogenu z płytkami.

W przypadku stosowania wyższych dawek może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu aPTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny sodowej, dlatego pomiary tych parametrów nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny sodowej.

- *Znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe*

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w okresie 24 godzin po podaniu enoksaparyny sodowej w dawkach terapeutycznych (patrz też punkt 4.3).

Odnotowano przypadki krwaków okołordzeniowych w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny sodowej i wykonania zabiegu znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny sodowej w dawkach 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę lub mniejszych. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku: używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnie stosowanych znieczuleń podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub u pacjentów po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa w wywiadzie lub deformacjami kręgosłupa.

W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny sodowej i znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie podpajęczynówkowe wykonywać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny sodowej jest słabe; jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany. W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny [15-30 ml/minutę] niezbędne są dodatkowe środki ostrożności, ponieważ eliminacja enoksaparyny sodowej jest wówczas wydłużona (patrz punkt 4.2).

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy prowadzić ściśle monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych deficytów neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwaka okołordzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z rozważeniem

dekompresji rdzenia kręgowego, pomimo iż leczenie takie może nie zapobiec następstwom neurologicznym oraz może nie odwrócić takich następstw.

- *Martwica skóry, zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

Podczas stosowania heparyny drobnocząsteczkowych obserwowano przypadki martwicy skóry i zapalenia naczyń krwionośnych skóry; w razie wystąpienia takich zaburzeń leczenie należy niezwłocznie przerwać.

- *Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej*

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń krwionośnych należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny sodowej w trakcie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej interwencji wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny sodowej. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po usunięciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwaka.

- *Ostre zakaźne zapalenie wsierdza*

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania heparyny u pacjentów z ostrym zakaźnym zapaleniem wsierdza ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Jeżeli zastosowanie leku zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, decyzję taką należy podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku.

- *Sztuczne zastawki serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba podstawowa i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu.

- *Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca otrzymujących enoksaparynę sodową (100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u 2 z 8 kobiet wystąpiły zakrzepy powodujące zablokowanie zastawki i prowadzące do śmierci matki oraz płodu. Odnotowano pojedyncze doniesienia po zarejestrowaniu produktu leczniczego dotyczące zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, u których stosowano enoksaparynę sodową w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być narażone na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

- *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów oraz ewentualne rozważenie zredukowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę sodową wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów, jak również można rozważyć monitorowanie biologiczne poprzez oznaczanie aktywności anty-Xa (patrz punkty 4.2 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Ze względu na znacznie zwiększoną ekspozycję na enoksaparynę sodową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania dawek leczniczych oraz profilaktycznych (patrz punkt 4.2). Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Modyfikacja dawkowania na podstawie monitorowania poziomu aktywności anty-Xa jest niemiarodajna i nie zalecana u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci o niskiej masie ciała*

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę sodową po zastosowaniu profilaktycznych dawek (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o niskiej masie ciała (<57 kg) co może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci otyli*

Pacjenci otyli należą do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) >30 kg/m² pc.) nie zostało dokładnie określone i nie ma zgodności co do konieczności dostosowania dawki. Pacjentów takich należy wnikliwie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- *Hiperkaliemia*

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasicą metaboliczną, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

- *Identyfikowalność produktu*

Heparyny drobnocząsteczkowe należą do biologicznych produktów leczniczych. W celu poprawienia możliwości zidentyfikowania pochodzenia heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się, aby osoby z fachowego personelu medycznego odnotowywały nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu leczniczego w dokumentacji pacjenta.

Zawartość sodu

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- *Inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4)*

Przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie wskazane. Jeśli dana kombinacja jest wskazana, stosowanie enoksaparyny sodowej wymaga uważnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Są to m.in. następujące produkty lecznicze:

- salicylany o działaniu ogólnoustrojowym, kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwzapalnych oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ketorolak,
- Inne leki trombolityczne (np. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności:

Następujące produkty lecznicze można stosować jednocześnie z enoksaparyną sodową z zachowaniem ostrożności:

- *Inne produkty lecznicze mające wpływ na hemostazę, takie jak:*
 - Inhibitory agregacji płytek krwi, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce antyagregacyjnej (w celu ochrony serca), kłopidogrel, tyklopidyna i leki z klasy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa wskazane w ostrym zespole wieńcowym z powodu ryzyka krwawienia,
 - Dextran 40,
 - Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym.

- *Produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu:*

Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy, można podawać jednocześnie z enoksaparyną sodową pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.3). Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.

Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.

Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. U szczurów w okresie laktacji enoksaparyna oraz jej metabolity przenikały do mleka w bardzo małym stopniu. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności, należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Thorinane.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat wpływu enoksaparyny sodowej na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enoksaparyna sodowa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enoksaparynę sodową oceniano u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych lub brzusznych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1169 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, 559 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, a także 10 176 pacjentów otrzymujących lek w ramach leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich po operacjach lub u unieruchomionych pacjentów z ostrymi schorzeniami enoksaparynę sodową stosowano w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową zarówno w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin jak i 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST schemat podawania enoksaparyny sodowej był następujący: 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 100 mg/kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki, małopłytkowość i trombocytoza (patrz punkt 4.4 oraz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (znak „*” oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego).

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych klasach układów narządów zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza.
- Rzadko: Eozynofilia*
- Rzadko: Przypadki małopłytkowości immunoalergiczej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Często: Reakcje alergiczne
- Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs*

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: Bóle głowy*

Zaburzenia naczyniowe

- Rzadko: Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy)
- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby*
- Rzadko: Cholestatyczne uszkodzenie wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Pokrzywka, świąd, rumień
- Niezbyt często: Pęcherzowe zapalenie skóry
- Rzadko: Łysienie*
- Rzadko: Zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry,* zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością).
Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Rzadko: Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)
- Niezbyt często: Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

- Rzadko: Hiperkaliemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotoki

Obejmowały one duże krwotoki, obserwowane u nie więcej niż 4,2% pacjentów (pacjentów po zabiegach chirurgicznych). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U pacjentów chirurgicznych powikłania krwotoczne uznawano za poważne: (1) jeśli krwotok spowodował istotne zdarzenie kliniczne

lub (2) jeśli towarzyszył mu spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub konieczne było przetoczenie 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze uznawano za poważne.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy

^a: taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Małopłytkowość i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Często:</i> Trombocytoza^β Małopłytkowość <i>Bardzo rzadko:</i> Małopłytkowość immuno-alergiczną

^β: Podwyższenie liczby płytek krwi >400 G/l

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny sodowej po podaniu dożylnym, pozaustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. Enoksaparyna sodowa podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw.

Leczenie

Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylnie protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej, o ile produkt ten podano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać w infuzji w dawce 0,5 mg na 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej. Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny sodowej podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny sodowej nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%) (patrz druki informacyjne produktów leczniczych zawierających sole protaminy).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne. Kod ATC: B01A B05

Thorinane jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Działanie farmakodynamiczne

Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej około 4500 daltonów, w której aktywność przeciwzakrzepowa i przeciwkrzepliwa standardowej heparyny została rozdzielona. Substancją leczniczą jest sól sodowa.

Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna sodowa wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg), przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6. Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zidentyfikowano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*, vWF) ze śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.

W przypadku stosowania w profilaktyce enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z operacją

Rozszerzona profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji ortopedycznej:

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniającym stosowanie przedłużonej profilaktyki u pacjentów poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, 179 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=90) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=89) przez 3 tygodnie. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo; nie odnotowano przypadków zatorowości płucnej. Nie wystąpiły też epizody poważnego krwawienia.

Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo raz na dobę podskórnie n (%)
Wszyscy pacjenci otrzymujący dawki profilaktyczne	90 (100)	89 (100)
ŻChZZ ogółem	6 (6,6)	18 (20,2)
ZZG ogółem (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksymalna ZZG (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*wartość p w porównaniu z placebo =0,008		
[#] wartość p w porównaniu z placebo =0,537		

W drugim badaniu z podwójnie ślełą próbą 262 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4.000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4.000 j.m. (40 mg) (n=131) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=131) przez 3 tygodnie. Podobnie jak w pierwszym badaniu, częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod względem epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem (enoksaparyna sodowa: 21 [16%] w porównaniu z placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), jak i pod względem proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna sodowa: 8 [6,1%] w porównaniu z placebo: 28 [21,4%]; p≤0,001). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą enoksaparyny sodowej i grupą placebo.

Rozszerzona profilaktyka zakrzepicy żył głębokich po operacjach onkologicznych

W wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównywano czterotygodniowy i jednotygodniowy schemat profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności u 332 pacjentów poddawanych planowej operacji z powodu chorób nowotworowych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej. Pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową (4000 j.m. (40 mg) podskórnie) codziennie przez 6 do 10 dni, a następnie losowo przydzielano ich do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową lub placebo przez kolejne 21 dni. Wykonywano obustronną flebografię pomiędzy dniem 25 i 31 lub wcześniej, jeśli wystąpiły objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów obserwowano przez trzy miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem enoksaparyny sodowej prowadzona przez cztery tygodnie po operacji z powodu choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej istotnie redukowała częstość występowania zakrzepicy wykazanej we flebografii w porównaniu ze stosowaniem profilaktyki enoksaparyną sodową przez jeden

tydzień. Częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej wynosiła 12,0% (n=20) w grupie placebo oraz 4,8% (n=8) w grupie enoksaparyny; p=0,02. Różnica ta utrzymywała się po trzech miesiącach [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania krwawienia ani innych powikłań w okresie fazy podwójnie zaślepionej ani w okresie obserwacji.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych enoksaparynę sodową w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie porównywano z placebo w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich u pacjentów internistycznych w przebiegu ostrego schorzenia ze znacznym ograniczeniem ruchowym (co zdefiniowano jako przechodzenie odległości <10 m przez ≤3 dni). Do badania włączano pacjentów z niewydolnością serca (w klasie III lub IV według NYHA), ostrą niewydolnością oddechową lub powikłaną przewlekłą niewydolnością oddechową, a także z ostrym zakażeniem lub ostrą chorobą reumatyczną, jeśli były one związane z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (wiek ≥75 lat, choroba nowotworowa, epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, otyłość, żyłaki, terapia hormonalna oraz przewlekła niewydolność serca lub niewydolność oddechowa).

Do badania zakwalifikowano łącznie 1102 pacjentów, a 1073 pacjentów otrzymało leczenie. Leczenie kontynuowano przez 6 do 14 dni (mediana czasu trwania: 7 dni). Enoksaparyna sodowa podawana w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, podskórnie, istotnie redukowała częstość występowania epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z placebo. Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci internistyczni z ostrym schorzeniem	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
ZŻG ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksymalna ZŻG (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ŻChZZ = epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz zgon uznany za spowodowany powikłaniem zakrzepowo-zatorowym			
* wartość p w porównaniu z placebo =0,0002			

Około 3 miesiące po włączeniu do badania częstość występowania epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) niż w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania krwawień ogółem oraz poważnych krwawień wynosiła odpowiednio 8,6% i 1,1% w grupie placebo, 11,7% i 0,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) oraz 12,6% i 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną

W wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu 900 pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną zrandomizowano do grup otrzymujących w trakcie hospitalizacji leczenie według następujących schematów: (i) enoksaparyna sodowa w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, podskórnie, (ii) enoksaparyna sodowa w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, podskórnie, lub (iii) heparyna w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (podawany do czasu osiągnięcia wartości aPTT od 55 do 85 sekund). W badaniu tym zrandomizowano łącznie 900 pacjentów

i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymywali także warfarynę sodową (w dawce dostosowanej według czasu protrombinowego w celu osiągnięcia wartości współczynnika INR od 2,0 do 3,0), przy czym podawanie tego leku rozpoczęto w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej heparyny i kontynuowano przez 90 dni. Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej terapii heparyną stosowano przez co najmniej 5 dni, do czasu osiągnięcia docelowej wartości współczynnika INR dla leczenia warfaryną sodową. Oba schematy leczenia enoksaparyną sodową były równie skuteczne jak leczenie standardową heparyną pod względem redukcji ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną). Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę podskórnie n (%)	Heparyna Leczenie dożylnie dostosowane według aPTT n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci z zakrzepicą żył głębokich powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tylko ZZG (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksymalna ZZG (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
ZP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ŻChZZ = epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich powikłana bądź niepowikłana zatorowością płucną) *95% przedział ufności dla różnic w częstości występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem pomiędzy grupami leczenia wynosił: - enoksaparyna sodowa raz na dobę w porównaniu z heparyną: (-3,0 do 3,5), - enoksaparyna sodowa co 12 godzin w porównaniu z heparyną: (-4,2 do 1,7).			

Częstość występowania poważnego krwawienia wynosiła odpowiednio 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, 1,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 2,1% w grupie heparyny.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

W dużym wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej bądź z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących albo enoksaparynę sodową w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórną co 12 godzin, albo heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie w dawce skorygowanej na podstawie wartości aPTT, w obu przypadkach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę). Pacjenci musieli być leczeni w szpitalu przez co najmniej 2 doby, lecz nie dłużej niż przez 8 dni, do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej, rewaskularyzacji bądź wypisu. Pacjentów obserwowano do 30. dnia. W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała łączoną częstość występowania nawrotów dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu – wartość ta zmniejszyła się z 19,8 do 16,6% (redukcja ryzyka względnego o 16,2%) w 14. dniu. Taka redukcja łączonej częstości występowania zdarzeń utrzymywała się po 30 dniach (z 23,3 do 19,8%, redukcja ryzyka względnego o 15%).

Nie odnotowano istotnych różnic pod względem występowania poważnych krwotoków, choć najczęściej występowały krwawienia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

W dużym, wieloośrodkowym badaniu 20 479 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST kwalifikujących się do otrzymania leczenia fibrynolitycznego zrandomizowano do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 3000 j.m. (30 mg) w połączeniu z dawką 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podaną podskórnie, a następnie we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, bądź do grupy otrzymującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do wartości aPTT przez 48 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leczenie kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 30 dni. Dawkowanie enoksaparyny sodowej modyfikowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku (co najmniej 75 lat). Wstrzyknięcia podskórne enoksaparyny sodowej podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez maksymalnie osiem dni (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów poddano zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej przy wspomagającym leczeniu przeciwzakrzepowym z zastosowaniem badanego leku podawanego metodą ślepej próby. Mianowicie w przypadku pacjentów otrzymujących enoksaparynę sodową zabieg PCI wykonywano w trakcie leczenia tym produktem leczniczym (bez zmiany leczenia), z zastosowaniem schematu ustalonego we wcześniejszych badaniach, tj. bez dodatkowej dawki, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano mniej niż 8 godzin przed napełnieniem balonu, natomiast z szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus) dawki 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu.

W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub ponowny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji [9,9% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 12,0% w grupie heparyny niefrakcjonowanej] z redukcją ryzyka względnego o 17% ($p<0,001$).

Korzyści z leczenia enoksaparyną sodową, wyraźnie widoczne w odniesieniu do szeregu punktów końcowych dotyczących skuteczności, pojawiały się po 48 godzinach – w tym czasie zaobserwowano redukcję o 35% ryzyka względnego wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej ($p<0,001$).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy pozostawał spójny w kluczowych podgrupach, między innymi wyróżnionych na podstawie wieku, płci, lokalizacji zawału, cukrzycy w wywiadzie, wcześniejszego zawału mięśnia sercowego, typu podanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.

Wystąpiły istotne korzyści z leczenia enoksaparyną sodową w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej w okresie 30 dni po randomizacji (redukcja ryzyka względnego o 23%), a także u pacjentów leczonych zachowawczo (redukcja ryzyka względnego o 15%, $p=0,27$ dla interakcji).

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego lub krwotok wewnętrzny w okresie 30 dni (miara korzyści klinicznych netto) była istotnie niższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (10,1%) w porównaniu z grupą heparyny (12,2%), co odpowiada redukcji ryzyka względnego o 17% na korzyść leczenia enoksaparyną sodową.

Częstość występowania poważnego krwawienia w okresie 30 dni była istotnie wyższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (2,1%) niż w grupie heparyny (1,4%). Odnotowano też większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie enoksaparyny sodowej (0,5%) niż w grupie heparyny (0,1%), natomiast częstość występowania krwawienia wewnętrznego była podobna w obu grupach (0,8% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 0,7% w grupie heparyny).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy zaobserwowany w okresie pierwszych 30 dni utrzymywał się w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych dostępnych w publikacjach literaturowych stosowanie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) u pacjentów z marskością wątroby (klasy B-C w skali Childa-Pugha), wydaje się być bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej. Należy zaznaczyć, że dane bazujące na dostępnej literaturze mogą mieć ograniczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4) oraz ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań oceniających dawkowanie u pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej oceniano głównie w kategoriach czasu utrzymywania się aktywności anti-Xa w osoczu, a także aktywności anti-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym. Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anti-Xa i anti-IIa przeprowadzono zwalidowaną metodą amidolityczną.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność enoksaparyny sodowej po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anti-Xa, wynosi około 100%.

Mogą być stosowane różne dawki i postacie oraz różne schematy dawkowania:

Przeciętna maksymalna aktywność anti-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 5 godzin po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 j.m./ml aktywności anti-Xa po jednokrotnym podaniu podskórnym dawek odpowiednio: 2000 j.m., 4000 j.m., 100 j.m./kg mc. i 150 j.m./kg mc. (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.).

Po podaniu produktu leczniczego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 3000 j.m. (30 mg), a następnie podskórnym w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anti-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% poziomowi w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest osiągnięty w drugim dniu leczenia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągnięte w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik ekspozycji jest o około 15% większy niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia przy średniej ekspozycji o około 65% wyższej niż po podaniu pojedynczej dawki oraz przy średnim maksymalnym stężeniu leku i minimalnym stężeniu leku wynoszącym odpowiednio około 1,2 i 0,52 j.m./ml.

Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu od 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek.

Zmienność wewnątrzosobnicza i międzynosobnicza jest niewielka. Nie obserwuje się kumulacji leku po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Aktywność anti-IIa w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anti-Xa. Średnia maksymalna aktywność anti-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po

wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny sodowej wynosi około 4,3 litra i jest zbliżona do objętości krwi.

Metabolizm

Enoksaparyna sodowa jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja

Enoksaparyna sodowa jest produktem leczniczym o niskim klirensie; średni klirens anty-Xa w osoczu wynosi 0,74 l/h po podaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) w 6-godzinnej infuzji dożylniej. Eliminacja wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 5 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny sodowej w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne tego związku są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych z prawidłową czynnością nerek. Jednak, ze względu na to, że z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny sodowej może być zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby leczonych enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, zmniejszenie maksymalnej aktywności anty-Xa było związane ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności wątroby (ocenianych według kategorii w skali Childa-Pugha). Spadek ten był głównie związany ze zmniejszeniem poziomu ATIII wtórnym do zmniejszonej syntezy ATIII u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zaobserwowano liniową współzależność pomiędzy klirensiem anty-Xa w osoczu i klirensiem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na aktywność anty-Xa w stanie stacjonarnym, wyrażona w wartościach AUC, ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu produktu leczniczego w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetyka enoksaparyny sodowej jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50 lub 100 j.m./kg mc. (0,25, 0,50 lub 1,0 mg/kg mc.), jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe niż w grupie kontrolnej.

Masa ciała

Po wielokrotnym podskórnym podawaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30–48 kg/m²) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała, podczas gdy maksymalny poziom aktywności anty-Xa w osoczu nie ulega zwiększeniu. Po podaniu podskórnym pacjentom z otyłością obserwowano mniejszy klirens skorygowany na masę ciała.

W przypadku stosowania dawek nieskorygowanych na masę ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu dawki 4000 j.m. (40 mg) następuje zwiększenie ekspozycji na anty-Xa o 52% u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) oraz zwiększenie tej ekspozycji w analogicznej grupie mężczyzn (<57 kg) o 27% w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enoksaparyną sodową i lekami trombolitycznymi w przypadku ich jednoczesnego podawania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na szczurach i psach, którym podawano produkt drogą podskórną w dawce 15 mg/kg na dobę przez okres 13 tygodni oraz w badaniach toksyczności na szczurach i małpach, którym podawano produkt drogą podskórną i dożylną w dawce 10 mg/kg na dobę przez okres 26 tygodni, oprócz działania enoksaparyny sodowej jako leku przeciwzakrzepowego, nie stwierdzono działań niepożądanych.

Nie zaobserwowano aktywności mutagennej enoksaparyny sodowej w badaniach *in vitro*, między innymi w teście Amesa i w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy; nie stwierdzono też aktywności klastogennej w teście *in vitro* aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich ani w badaniach *in vivo* aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura.

Badaniach przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę sodową podskórną w dawkach do 30 mg/kg na dobę, nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne lub działanie toksyczne na płód. Nie zaobserwowano niekorzystnego działania enoksaparyny sodowej na płodność i zdolności rozrodcze samców i samic szczura, którym podawano produkt leczniczy podskórną w dawkach do 20 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne

Leku Thorinane nie należy mieszać z żadnymi innymi wstrzyknięciami ani infuzjami.

Wstrzyknięcie dożylne (bolus) – dotyczy wyłącznie wskazania w leczeniu świeżego STEMI

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka

2 lata

Produkt leczniczy rozcieńczony roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy

8 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,4 ml roztworu w trzonie strzykawki z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutyłowej i żółtym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Opakowania po 2 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INSTRUKCJA UŻYCIA: AMPUŁKO-STRZYKAWKA

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

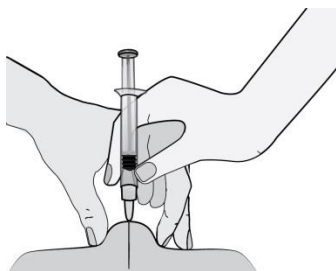


Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre

odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 6 000 j.m. (60 mg)/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 000 j.m./ml (100 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań

Każda ampulko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową w ilości odpowiadającej 6 000 j.m. aktywności anty-Xa (co odpowiada 60 mg) w 0,6 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Enoksaparyna sodowa jest substancją biologiczną otrzymywaną w wyniku zasadowej depolimeryzacji estru benzyłowego heparyny pochodzącej z błony śluzowej jelit świni.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thorinane jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w:

- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.
- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.
- Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
- Ostrem zespole wieńcowym:
 - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.
 - Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka

Indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów można oszacować na podstawie zwalidowanego modelu stratyfikacji ryzyka.

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (SC.). Wykazano, że przedoperacyjne rozpoczęcie (2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym) podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) jest skuteczne i bezpieczne w zabiegach chirurgicznych związanych z umiarkowanym ryzykiem.
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stosowanie enoksaparyny sodowej należy kontynuować przez co najmniej 7–10 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. przywrócenia mobilności). Profilaktykę należy kontynuować dopóki występuje istotne ograniczenie sprawności ruchowej pacjenta.
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym podawanie najlepiej rozpocząć 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli istnieje potrzeba rozpoczęcia profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej wcześniej niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym (np. u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka oczekującego na zabieg chirurgii ortopedycznej), ostatnie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym i należy ponownie rozpocząć podawanie produktu 12 godzin po zabiegu.
 - W przypadku pacjentów, którzy przeszli duży zabieg chirurgii ortopedycznej, zaleca się zastosowanie przedłużonej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) trwającej do 5 tygodni.
 - W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), u których wykonano zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej lub miednicy z powodu choroby nowotworowej, zaleca się przedłużoną profilaktykę ŻChZZ przez 4 tygodnie.

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych

Zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej przepisuje się na co najmniej 6 do 14 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. mobilności). Nie określono korzyści ze stosowania leczenia przez czas dłuższy niż 14 dni.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Enoksaparyna sodowa może być podawana podskórnie zarówno raz na dobę w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) jak i dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.).

Lekarz powinien wybrać schemat w oparciu o indywidualną ocenę, w tym ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Schemat dawkowania 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę należy stosować u pacjentów bez powikłań, z niskim ryzykiem nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Schemat dawkowania 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę należy stosować u wszystkich innych pacjentów, np. u osób z otyłością, z objawową zatorowością płucną, chorobą nowotworową, z nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Leczenie enoksaparyną sodową przepisuje się średnio na okres 10 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe (patrz „Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe” na końcu punktu 4.2).

Zapobieganie tworzeniu się skrzepów podczas hemodializy

Zalecana dawka wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej.

U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć do 50 j.m./kg mc. (0,5 mg/kg mc.) w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.), jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

Podczas hemodializy enoksaparynę sodową należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku sesji dializy. Efekt takiej dawki jest zazwyczaj wystarczający na 4-godzinną sesję; jednak w przypadku zaobserwowania pierścieni fibrynowych, na przykład po dłuższej niż zwykle sesji dializy, można podać dodatkową dawkę od 50 j.m. do 100 j.m./kg mc. (od 0,5 do 1 mg/kg mc.).

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce lub leczeniu poddawanych sesjom hemodializy.

Ostry zespół wieńcowy: leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

- W leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin we wstrzyknięciu podskórnym w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni, a następnie do czasu ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.
Zaleca się także podawanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej nasycającej dawce doustnej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej kwasu acetylosalicylowego), a następnie w dawce podtrzymującej 75–325 mg/dobę przez długi czas, niezależnie od strategii leczenia.
- W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej to 3000 j.m. (30 mg) w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w połączeniu z dawką podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.), a następnie należy podawać podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin (maksymalnie 10 000 j.m. (100 mg) w przypadku każdej z pierwszych dwóch dawek podskórnych). Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwplatekowe, takie jak podawany doustnie kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg do 325 mg raz na dobę), o ile nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 8 dni lub do czasu wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę sodową należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego.
 - Dawkowanie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat przedstawiono w punkcie „Pacjenci w podeszłym wieku”.
 - W przypadku pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę enoksaparyny sodowej podano podskórną mniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek. Jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy podać enoksaparynę sodową w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

We wszystkich wskazaniach z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST nie jest konieczne zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4).

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin (maksymalnie 7500 j.m. (75 mg) podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek – patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2) i należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawania skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Tabela dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [15–30] ml/min):

Wskazanie	Schemat dawkowania
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej	2000 j.m. (20 mg) podskórnie raz na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku poniżej 75 lat)	1 x 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) plus 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat)	Bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek nie mają zastosowania we wskazaniu związanym z hemodializami.

- Umiarkowane i łagodne zaburzenia czynności nerek

Choć nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), zaleca się uważne monitorowanie kliniczne takich pacjentów.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Thorinane nie należy podawać domięśniowo.

W profilaktyce żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST enoksaparynę sodową należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

- W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
- W zapobieganiu tworzenia się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy lek należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Jednorazowa ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

W przypadku używania ampułek lub fiolek wielodawkowych zaleca się używanie strzykawki tuberkulinowej lub jej odpowiednika w celu zapewnienia pobrania odpowiedniej objętości leku.

- Technika wstrzyknięcia podskórnego:

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Enoksaparynę sodową podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych.

W przypadku używania ampułko-strzykawek nie należy usuwać pęcherzyka powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki. Jeśli wymagane jest dostosowanie ilości leku do wstrzyknięcia według masy ciała pacjenta, wówczas należy użyć ampułko-strzykawek z podziałką w celu uzyskania wymaganej objętości poprzez usunięcie nadmiaru roztworu przed wstrzyknięciem. Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach nie jest możliwe uzyskanie dokładnej dawki ze względu na dokładność podziałki na strzykawce – w takim przypadku należy zaokrąglić objętość do najbliższej podziałki.

Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylną-boczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły należy wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po delikatnym uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania. Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga dotycząca ampułkostrzykawek wyposażonych w automatyczny system bezpieczeństwa: System bezpieczeństwa jest uruchamiany po zakończeniu wstrzyknięcia (patrz instrukcje przedstawione w punkcie 6.6).

W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta należy zalecić mu przestrzeganie instrukcji przedstawionych w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku.

- Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):

W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.

Do wstrzykiwań dożylnych można używać zarówno fiolek wielodawkowych jak i ampułko-strzykawek. Enoksaparynę sodową należy podawać przez linię dożylną. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny sodowej z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać odpowiednią objętością soli fizjologicznej lub roztworu dekstrozy przed wykonaniem i po wykonaniu szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu

lecniczego. Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy.

- Wstępne szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) 3000 j.m. (30 mg)

W celu wykonania wstępnego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej w dawce 3000 j.m. (30 mg) przy użyciu ampułko-strzykawki z podziałką należy usunąć nadmiar objętości, tak aby w strzykawce pozostała tylko objętość odpowiadająca 3000 j.m. (30 mg). Dawkę 3000 j.m. (30 mg) można wówczas wstrzyknąć bezpośrednio do linii dożylniej.

- Dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w przypadku wykonywania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy wykonać dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

W celu zapewnienia dokładności podania niewielkiej objętości produktu, zaleca się rozcieńczenie leku do 300 j.m./ml (3 mg/ml).

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 300 j.m./ml (3 mg/ml) przy użyciu ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej, zaleca się użycie worka infuzyjnego o pojemności 50 ml (z roztworem fizjologicznym soli (0,9%) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy) w następujący sposób: Pobrać 30 ml płynu z worka infuzyjnego za pomocą strzykawki i usunąć ten płyn. Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej do pozostałych w worku 20 ml roztworu. Delikatnie wymieszać zawartość worka. Pobrać wymaganą objętość rozcieńczonego roztworu za pomocą strzykawki w celu podania produktu do linii dożylniej.

Po wykonaniu rozcieńczenia objętość przeznaczoną do wstrzyknięcia można obliczyć przy użyciu następującego wzoru: [objętość rozcieńczonego roztworu (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,1] lub w oparciu o poniższą tabelę. Zaleca się, aby przygotować rozcieńczony roztwór bezpośrednio przed użyciem.

Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia przez linię dożylną po wykonaniu rozcieńczenia do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml.

Masa ciała	Wymagana dawka 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.)	Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia po rozcieńczeniu do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml
------------	--	--

[kg]	j.m.	[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

- Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego:

W celu zapobiegania tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciu do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)*

Należy zintensyfikować kontrolę kliniczną i badania laboratoryjne [czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)] w celu monitorowania działania VKA.

Ponieważ występuje pewien odstęp czasu, zanim VKA osiągnie swoje maksymalne działanie, leczenie enoksaparyną sodową należy kontynuować w stałej dawce tak długo, jak będzie to konieczne, w celu utrzymania wartości INR w zalecany zakres terapeutyczny dla danego wskazania w dwóch kolejnych testach.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują VKA, należy odstawić VKA i podać pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej, gdy poziom INR zmniejszy się poniżej zakresu terapeutycznego.

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulants, DOAC)*

W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących enoksaparynę sodową należy odstawić enoksaparynę sodową i rozpocząć podawanie DOAC 0 do 2 godzin przed zaplanowaną godziną podania następnej dawki enoksaparyny sodowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego DOAC.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują DOAC, pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej należy podać w zaplanowanym czasie przyjęcia następnej dawki DOAC.

Podanie w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, zalecane jest uważne monitorowanie neurologiczne ze względu na ryzyko powstawania krwinków okołordzeniowych (patrz punkt 4.4).

- *Dawki stosowane w profilaktyce*

Należy zachować odstęp co najmniej 12 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika.

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirens kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 24 godzin.

Rozpoczęcie podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) 2 godziny przed operacją nie jest właściwe w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego.

- *Dawki stosowane w leczeniu*

Należy zachować odstęp co najmniej 24 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika (patrz też punkt 4.3).

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący 24 godziny przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirens kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 48 godzin.

U pacjentów otrzymujących dwie dawki w ciągu doby (tj. 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) należy pominąć drugą dawkę enoksaparyny sodowej aby uzyskać odpowiedni odstęp czasu przed założeniem lub usunięciem cewnika.

W tych punktach czasowych nadal wykrywa się poziom aktywności anty-Xa, a zalecane opóźnienia nie gwarantują uniknięcia powstania krwinka okołordzeniowego.

Podobnie należy też rozważyć niestosowanie enoksaparyny sodowej przez co najmniej 4 godziny po wykonaniu nakłucia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub po usunięciu cewnika. Opóźnienie to powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem zarówno ryzyka zakrzepicy, jak i ryzyka krwawienia w związku z zabiegiem oraz występujących u pacjenta czynników ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

Enoksaparyna sodowa jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na enoksaparynę sodową, heparynę lub ich pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *Low molecular weight heparins*, LMWH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) w okresie ostatnich 100 dni lub obecność przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.4).

- Aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem oraz ze stanami medycznymi związanymi z wysokim ryzykiem krwawienia, w tym niedawno przebyty udar krwotoczny, owrzodzenie żołądka lub jelit, obecność nowotworu złośliwego obarczonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przełyku, nieprawidłowości anatomiczne w układzie tętniczo-żylnym, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe bądź znieczulenie miejscowe, gdy enoksaparynę sodową stosowano w leczeniu w okresie ostatnich 24 godzin (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Ogólne*

Nie należy stosować enoksaparyny sodowej zamiennie z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi (z prostym zastąpieniem liczby jednostek). Te produkty lecznicze różnią się procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa oraz anty-IIa, jednostkami, dawkowaniem, a także skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Dlatego też wymagana jest szczególna uwaga i zapewnienie zgodności z instrukcjami stosowania specyficznymi dla każdego z produktów leczniczych.

- *Małopłytkowość poheparynowa (HIT) w wywiadzie (>100 dni)*

Stosowanie enoksaparyny sodowej jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową w okresie ostatnich 100 dni lub z obecnością przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.3). Przeciwciała krążące mogą utrzymywać się kilka lat. Enoksaparynę sodową należy stosować z zachowaniem daleko posuniętej ostrożności u pacjentów z małopłytkowością poheparynową w wywiadzie (>100 dni) bez przeciwciał krążących. Decyzję o zastosowaniu enoksaparyny sodowej w takim przypadku można podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu alternatywnych metod leczenia bez stosowania heparyny (np. soli sodowej danaparoidu lub lepirudyny).

- *Monitorowanie liczby płytek krwi*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał. Małopłytkowość występuje zazwyczaj pomiędzy 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną sodową.

Ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej jest wyższe w przypadku pacjentów po operacjach, głównie po zabiegach kardiologicznych, a także u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Dlatego zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową, a następnie regularne wykonywanie takiego oznaczenia w trakcie leczenia.

W razie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących małopłytkowość poheparynową (jakiegokolwiek nowego epizodu tętniczej i (lub) żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, jakiegokolwiek bolesnej zmiany skórnej w miejscu wstrzyknięcia, jakiegokolwiek reakcji alergicznej lub anafilaktoidalnej podczas leczenia) należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Pacjenci muszą mieć świadomość tego, że objawy takie mogą wystąpić oraz że powinni wówczas poinformować o tym swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W praktyce w przypadku zaobserwowania potwierdzonego istotnego obniżenia liczby płytek krwi (o 30% do 50% wartości początkowej) leczenie enoksaparyną sodową należy natychmiast przerwać i należy zastosować u pacjenta inne leczenie przeciwzakrzepowe bez stosowania heparyny.

- *Krwotok*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie może wystąpić w dowolnej lokalizacji. W przypadku wystąpienia krwawienia należy zbadać miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Enoksaparynę sodową, tak jak w przypadku każdej innej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować

ostrożnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie,
- niedawno przebyty udar niedokrwienny,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- niedawno stwierdzona retinopatia cukrzycowa,
- przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub okulistyczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- *Badania laboratoryjne*

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na czas krwawienia ani na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi ani na wiązanie fibrynogenu z płytkami.

W przypadku stosowania wyższych dawek może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu aPTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny sodowej, dlatego pomiary tych parametrów nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny sodowej.

- *Znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe*

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w okresie 24 godzin po podaniu enoksaparyny sodowej w dawkach terapeutycznych (patrz też punkt 4.3).

Odnotowano przypadki krwaków okołordzeniowych w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny sodowej i wykonania zabiegu znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny sodowej w dawkach 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę lub mniejszych. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku: używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnie stosowanych znieczuleń podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub u pacjentów po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa w wywiadzie lub deformacjami kręgosłupa.

W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny sodowej i znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie podpajęczynówkowe wykonywać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny sodowej jest słabe; jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany. W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny [15-30 ml/minutę] niezbędne są dodatkowe środki ostrożności, ponieważ eliminacja enoksaparyny sodowej jest wówczas wydłużona (patrz punkt 4.2).

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy prowadzić ściśle monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych deficytów neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwaka okołordzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z rozważeniem

dekompresji rdzenia kręgowego, pomimo iż leczenie takie może nie zapobiec następstwom neurologicznym oraz może nie odwrócić takich następstw.

- *Martwica skóry, zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych obserwowano przypadki martwicy skóry i zapalenia naczyń krwionośnych skóry; w razie wystąpienia takich zaburzeń leczenie należy niezwłocznie przerwać.

- *Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej*

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń krwionośnych należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny sodowej w trakcie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej interwencji wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny sodowej. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po usunięciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwaka.

- *Ostre zakaźne zapalenie wsierdza*

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania heparyny u pacjentów z ostrym zakaźnym zapaleniem wsierdza ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Jeżeli zastosowanie leku zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, decyzję taką należy podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku.

- *Sztuczne zastawki serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba podstawowa i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu.

- *Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca otrzymujących enoksaparynę sodową (100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u 2 z 8 kobiet wystąpiły zakrzepy powodujące zablokowanie zastawki i prowadzące do śmierci matki oraz płodu. Odnotowano pojedyncze doniesienia po zarejestrowaniu produktu leczniczego dotyczące zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, u których stosowano enoksaparynę sodową w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być narażone na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

- *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów oraz ewentualne rozważenie zredukowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę sodową wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów, jak również można rozważyć monitorowanie biologiczne poprzez oznaczanie aktywności anty-Xa (patrz punkty 4.2 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Ze względu na znacznie zwiększoną ekspozycję na enoksaparynę sodową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania dawek leczniczych oraz profilaktycznych (patrz punkt 4.2). Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Modyfikacja dawkowania na podstawie monitorowania poziomu aktywności anty-Xa jest niemiarodajna i nie zalecana u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci o niskiej masie ciała*

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę sodową po zastosowaniu profilaktycznych dawek (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o niskiej masie ciała (<57 kg) co może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci otyli*

Pacjenci otyli należą do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) >30 kg/m² pc.) nie zostało dokładnie określone i nie ma zgodności co do konieczności dostosowania dawki. Pacjentów takich należy wnikliwie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- *Hiperkaliemia*

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasicą metaboliczną, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

- *Identyfikowalność produktu*

Heparyny drobnocząsteczkowe należą do biologicznych produktów leczniczych. W celu poprawienia możliwości zidentyfikowania pochodzenia heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się, aby osoby z fachowego personelu medycznego odnotowywały nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu leczniczego w dokumentacji pacjenta.

Zawartość sodu

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- *Inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4)*

Przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie wskazane. Jeśli dana kombinacja jest wskazana, stosowanie enoksaparyny sodowej wymaga uważnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Są to m.in. następujące produkty lecznicze:

- salicylany o działaniu ogólnoustrojowym, kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwzapalnych oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ketorolak,
- Inne leki trombolityczne (np. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności:

Następujące produkty lecznicze można stosować jednocześnie z enoksaparyną sodową z zachowaniem ostrożności:

- *Inne produkty lecznicze mające wpływ na hemostazę, takie jak:*
 - Inhibitory agregacji płytek krwi, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce antyagregacyjnej (w celu ochrony serca), kłopidogrel, tyklopidyna i leki z klasy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa wskazane w ostrym zespole wieńcowym z powodu ryzyka krwawienia,
 - Dextran 40,
 - Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym.

- *Produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu:*

Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy, można podawać jednocześnie z enoksaparyną sodową pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.3). Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.

Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.

Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. U szczurów w okresie laktacji enoksaparyna oraz jej metabolity przenikały do mleka w bardzo małym stopniu. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności, należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Thorinane.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat wpływu enoksaparyny sodowej na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enoksaparyna sodowa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enoksaparynę sodową oceniano u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych lub brzusznych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1169 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, 559 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, a także 10 176 pacjentów otrzymujących lek w ramach leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich po operacjach lub u unieruchomionych pacjentów z ostrymi schorzeniami enoksaparynę sodową stosowano w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową zarówno w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin jak i 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST schemat podawania enoksaparyny sodowej był następujący: 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 100 mg/kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki, małopłytkowość i trombocytoza (patrz punkt 4.4 oraz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (znak „*” oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego).

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych klasach układów narządów zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza.
- Rzadko: Eozynofilia*
- Rzadko: Przypadki małopłytkowości immunoalergiczej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Często: Reakcje alergiczne
- Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs*

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: Bóle głowy*

Zaburzenia naczyniowe

- Rzadko: Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy)
- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby*
- Rzadko: Cholestatyczne uszkodzenie wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Pokrzywka, świąd, rumień
- Niezbyt często: Pęcherzowe zapalenie skóry
- Rzadko: Łysienie*
- Rzadko: Zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry,* zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością).
Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Rzadko: Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)
- Niezbyt często: Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

- Rzadko: Hiperkaliemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotoki

Obejmowały one duże krwotoki, obserwowane u nie więcej niż 4,2% pacjentów (pacjentów po zabiegach chirurgicznych). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U pacjentów chirurgicznych powikłania krwotoczne uznawano za poważne: (1) jeśli krwotok spowodował istotne zdarzenie kliniczne

lub (2) jeśli towarzyszył mu spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub konieczne było przetoczenie 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze uznawano za poważne.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy

^a: taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Małopłytkowość i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Często:</i> Trombocytoza^β Małopłytkowość <i>Bardzo rzadko:</i> Małopłytkowość immuno-alergiczną

^β: Podwyższenie liczby płytek krwi >400 G/l

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny sodowej po podaniu dożylnym, pozaustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. Enoksaparyna sodowa podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw.

Leczenie

Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylnie protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej, o ile produkt ten podano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać w infuzji w dawce 0,5 mg na 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej. Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny sodowej podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny sodowej nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%) (patrz druki informacyjne produktów leczniczych zawierających sole protaminy).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne. Kod ATC: B01A B05

Thorinane jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Działanie farmakodynamiczne

Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej około 4500 daltonów, w której aktywność przeciwzakrzepowa i przeciwkrzepliwa standardowej heparyny została rozdzielona. Substancją leczniczą jest sól sodowa.

Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna sodowa wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg), przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6. Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zidentyfikowano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*, vWF) ze śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.

W przypadku stosowania w profilaktyce enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z operacją

Rozszerzona profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji ortopedycznej:

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniającym stosowanie przedłużonej profilaktyki u pacjentów poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, 179 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=90) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=89) przez 3 tygodnie. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo; nie odnotowano przypadków zatorowości płucnej. Nie wystąpiły też epizody poważnego krwawienia.

Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo raz na dobę podskórnie n (%)
Wszyscy pacjenci otrzymujący dawki profilaktyczne	90 (100)	89 (100)
ŻChZZ ogółem	6 (6,6)	18 (20,2)
ZZG ogółem (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksymalna ZZG (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*wartość p w porównaniu z placebo =0,008		
[#] wartość p w porównaniu z placebo =0,537		

W drugim badaniu z podwójnie ślełą próbą 262 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4.000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4.000 j.m. (40 mg) (n=131) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=131) przez 3 tygodnie. Podobnie jak w pierwszym badaniu, częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod względem epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem (enoksaparyna sodowa: 21 [16%] w porównaniu z placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), jak i pod względem proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna sodowa: 8 [6,1%] w porównaniu z placebo: 28 [21,4%]; p≤0,001). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą enoksaparyny sodowej i grupą placebo.

Rozszerzona profilaktyka zakrzepicy żył głębokich po operacjach onkologicznych

W wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównywano czterotygodniowy i jednotygodniowy schemat profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności u 332 pacjentów poddawanych planowej operacji z powodu chorób nowotworowych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej. Pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową (4000 j.m. (40 mg) podskórnie) codziennie przez 6 do 10 dni, a następnie losowo przydzielano ich do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową lub placebo przez kolejne 21 dni. Wykonywano obustronną flebografię pomiędzy dniem 25 i 31 lub wcześniej, jeśli wystąpiły objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów obserwowano przez trzy miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem enoksaparyny sodowej prowadzona przez cztery tygodnie po operacji z powodu choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej istotnie redukowała częstość występowania zakrzepicy wykazanej we flebografii w porównaniu ze stosowaniem profilaktyki enoksaparyną sodową przez jeden

tydzień. Częstość występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przy zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej wynosiła 12,0% (n=20) w grupie placebo oraz 4,8% (n=8) w grupie enoksaparyny; p=0,02. Różnica ta utrzymywała się po trzech miesiącach [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania krwawienia ani innych powikłań w okresie fazy podwójnie zaślepionej ani w okresie obserwacji.

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych enoksaparynę sodową w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie porównywano z placebo w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich u pacjentów internistycznych w przebiegu ostrego schorzenia ze znacznym ograniczeniem ruchowym (co zdefiniowano jako przechodzenie odległości <10 m przez ≤3 dni). Do badania włączano pacjentów z niewydolnością serca (w klasie III lub IV według NYHA), ostrą niewydolnością oddechową lub powikłaną przewlekłą niewydolnością oddechową, a także z ostrym zakażeniem lub ostrą chorobą reumatyczną, jeśli były one związane z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (wiek ≥75 lat, choroba nowotworowa, epizod żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie, otyłość, żyłaki, terapia hormonalna oraz przewlekła niewydolność serca lub niewydolność oddechowa).

Do badania zakwalifikowano łącznie 1102 pacjentów, a 1073 pacjentów otrzymało leczenie. Leczenie kontynuowano przez 6 do 14 dni (mediana czasu trwania: 7 dni). Enoksaparyna sodowa podawana w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, podskórnie, istotnie redukowała częstość występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo. Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci internistyczni z ostrym schorzeniem	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
ZŻG ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksymalna ZŻG (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ŻChZZ = epizody żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, które obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz zgon uznany za spowodowany powikłaniem zakrzepowo-zatorowym			
* wartość p w porównaniu z placebo =0,0002			

Około 3 miesiące po włączeniu do badania częstość występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) niż w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania krwawień ogółem oraz poważnych krwawień wynosiła odpowiednio 8,6% i 1,1% w grupie placebo, 11,7% i 0,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) oraz 12,6% i 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną

W wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu 900 pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną zrandomizowano do grup otrzymujących w trakcie hospitalizacji leczenie według następujących schematów: (i) enoksaparyna sodowa w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, podskórnie, (ii) enoksaparyna sodowa w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, podskórnie, lub (iii) heparyna w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (podawany do czasu osiągnięcia wartości aPTT od 55 do 85 sekund). W badaniu tym zrandomizowano łącznie 900 pacjentów

i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymywali także warfarynę sodową (w dawce dostosowanej według czasu protrombinowego w celu osiągnięcia wartości współczynnika INR od 2,0 do 3,0), przy czym podawanie tego leku rozpoczęto w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej heparyny i kontynuowano przez 90 dni. Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej terapii heparyną stosowano przez co najmniej 5 dni, do czasu osiągnięcia docelowej wartości współczynnika INR dla leczenia warfaryną sodową. Oba schematy leczenia enoksaparyną sodową były równie skuteczne jak leczenie standardową heparyną pod względem redukcji ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną). Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę podskórnie n (%)	Heparyna Leczenie dożylnie dostosowane według aPTT n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci z zakrzepicą żył głębokich powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tylko ZZG (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksymalna ZZG (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
ZP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ŻChZZ = epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich powikłana bądź niepowikłana zatorowością płucną) *95% przedział ufności dla różnic w częstości występowania epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem pomiędzy grupami leczenia wynosił: - enoksaparyna sodowa raz na dobę w porównaniu z heparyną: (-3,0 do 3,5), - enoksaparyna sodowa co 12 godzin w porównaniu z heparyną: (-4,2 do 1,7).			

Częstość występowania poważnego krwawienia wynosiła odpowiednio 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, 1,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 2,1% w grupie heparyny.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

W dużym wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej bądź z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących albo enoksaparynę sodową w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, albo heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie w dawce skorygowanej na podstawie wartości aPTT, w obu przypadkach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę). Pacjenci musieli być leczeni w szpitalu przez co najmniej 2 doby, lecz nie dłużej niż przez 8 dni, do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej, rewaskularyzacji bądź wypisu. Pacjentów obserwowano do 30. dnia. W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała połączoną częstość występowania nawrotów dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu – wartość ta zmniejszyła się z 19,8 do 16,6% (redukcja ryzyka względnego o 16,2%) w 14. dniu. Taka redukcja połączonej częstości występowania zdarzeń utrzymywała się po 30 dniach (z 23,3 do 19,8%, redukcja ryzyka względnego o 15%).

Nie odnotowano istotnych różnic pod względem występowania poważnych krwotoków, choć najczęściej występowały krwawienia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

W dużym, wieloośrodkowym badaniu 20 479 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST kwalifikujących się do otrzymania leczenia fibrynolitycznego zrandomizowano do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 3000 j.m. (30 mg) w połączeniu z dawką 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podaną podskórnie, a następnie we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, bądź do grupy otrzymującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do wartości aPTT przez 48 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leczenie kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 30 dni. Dawkowanie enoksaparyny sodowej modyfikowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku (co najmniej 75 lat). Wstrzyknięcia podskórne enoksaparyny sodowej podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez maksymalnie osiem dni (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów poddano zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej przy wspomagającym leczeniu przeciwzakrzepowym z zastosowaniem badanego leku podawanego metodą ślepej próby. Mianowicie w przypadku pacjentów otrzymujących enoksaparynę sodową zabieg PCI wykonywano w trakcie leczenia tym produktem leczniczym (bez zmiany leczenia), z zastosowaniem schematu ustalonego we wcześniejszych badaniach, tj. bez dodatkowej dawki, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano mniej niż 8 godzin przed napełnieniem balonu, natomiast z szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus) dawki 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu.

W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub ponowny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji [9,9% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 12,0% w grupie heparyny niefrakcjonowanej] z redukcją ryzyka względnego o 17% ($p<0,001$).

Korzyści z leczenia enoksaparyną sodową, wyraźnie widoczne w odniesieniu do szeregu punktów końcowych dotyczących skuteczności, pojawiały się po 48 godzinach – w tym czasie zaobserwowano redukcję o 35% ryzyka względnego wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej ($p<0,001$).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy pozostawał spójny w kluczowych podgrupach, między innymi wyróżnionych na podstawie wieku, płci, lokalizacji zawału, cukrzycy w wywiadzie, wcześniejszego zawału mięśnia sercowego, typu podanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.

Wystąpiły istotne korzyści z leczenia enoksaparyną sodową w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej w okresie 30 dni po randomizacji (redukcja ryzyka względnego o 23%), a także u pacjentów leczonych zachowawczo (redukcja ryzyka względnego o 15%, $p=0,27$ dla interakcji).

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego lub krwotok wewnątrzczaszkowy w okresie 30 dni (miara korzyści klinicznych netto) była istotnie niższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (10,1%) w porównaniu z grupą heparyny (12,2%), co odpowiada redukcji ryzyka względnego o 17% na korzyść leczenia enoksaparyną sodową.

Częstość występowania poważnego krwawienia w okresie 30 dni była istotnie wyższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (2,1%) niż w grupie heparyny (1,4%). Odnotowano też większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie enoksaparyny sodowej (0,5%) niż w grupie heparyny (0,1%), natomiast częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego była podobna w obu grupach (0,8% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 0,7% w grupie heparyny).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy zaobserwowany w okresie pierwszych 30 dni utrzymywał się w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych dostępnych w publikacjach literaturowych stosowanie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) u pacjentów z marskością wątroby (klasy B-C w skali Childa-Pugha), wydaje się być bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej. Należy zaznaczyć, że dane bazujące na dostępnej literaturze mogą mieć ograniczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4) oraz ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań oceniających dawkowanie u pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej oceniano głównie w kategoriach czasu utrzymywania się aktywności anty-Xa w osoczu, a także aktywności anty-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym. Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anty-Xa i anty-IIa przeprowadzono zwalidowaną metodą amidolityczną.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność enoksaparyny sodowej po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anty-Xa, wynosi około 100%.

Mogą być stosowane różne dawki i postacie oraz różne schematy dawkowania:

Przeciętna maksymalna aktywność anty-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 5 godzin po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 j.m./ml aktywności anty-Xa po jednokrotnym podaniu podskórnym dawek odpowiednio: 2000 j.m., 4000 j.m., 100 j.m./kg mc. i 150 j.m./kg mc. (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.).

Po podaniu produktu leczniczego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 3000 j.m. (30 mg), a następnie podskórnym w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anty-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% poziomowi w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest osiągany w drugim dniu leczenia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik ekspozycji jest o około 15% większy niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia przy średniej ekspozycji o około 65% wyższej niż po podaniu pojedynczej dawki oraz przy średnim maksymalnym stężeniu leku i minimalnym stężeniu leku wynoszącym odpowiednio około 1,2 i 0,52 j.m./ml.

Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu od 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek.

Zmienność wewnątrzosobnicza i międzynosobnicza jest niewielka. Nie obserwuje się kumulacji leku po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Aktywność anty-IIa w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anty-Xa. Średnia maksymalna aktywność anty-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po

wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny sodowej wynosi około 4,3 litra i jest zbliżona do objętości krwi.

Metabolizm

Enoksaparyna sodowa jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja

Enoksaparyna sodowa jest produktem leczniczym o niskim klirensie; średni klirens anty-Xa w osoczu wynosi 0,74 l/h po podaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) w 6-godzinnej infuzji dożylniej. Eliminacja wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 5 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalenie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny sodowej w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne tego związku są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych z prawidłową czynnością nerek. Jednak, ze względu na to, że z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny sodowej może być zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby leczonych enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, zmniejszenie maksymalnej aktywności anty-Xa było związane ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności wątroby (ocenianych według kategorii w skali Childa-Pugha). Spadek ten był głównie związany ze zmniejszeniem poziomu ATIII wtórnym do zmniejszonej syntezy ATIII u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zaobserwowano liniową współzależność pomiędzy klirensiem anty-Xa w osoczu i klirensiem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na aktywność anty-Xa w stanie stacjonarnym, wyrażona w wartościach AUC, ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu produktu leczniczego w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetyka enoksaparyny sodowej jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50 lub 100 j.m./kg mc. (0,25, 0,50 lub 1,0 mg/kg mc.), jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe niż w grupie kontrolnej.

Masa ciała

Po wielokrotnym podskórnym podawaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30–48 kg/m²) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała, podczas gdy maksymalny poziom aktywności anty-Xa w osoczu nie ulega zwiększeniu. Po podaniu podskórnym pacjentom z otyłością obserwowano mniejszy klirens skorygowany na masę ciała.

W przypadku stosowania dawek nieskorygowanych na masę ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu dawki 4000 j.m. (40 mg) następuje zwiększenie ekspozycji na anty-Xa o 52% u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) oraz zwiększenie tej ekspozycji w analogicznej grupie mężczyzn (<57 kg) o 27% w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enoksaparyną sodową i lekami trombolitycznymi w przypadku ich jednoczesnego podawania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na szczurach i psach, którym podawano produkt drogą podskórną w dawce 15 mg/kg na dobę przez okres 13 tygodni oraz w badaniach toksyczności na szczurach i małpach, którym podawano produkt drogą podskórną i dożylną w dawce 10 mg/kg na dobę przez okres 26 tygodni, oprócz działania enoksaparyny sodowej jako leku przeciwzakrzepowego, nie stwierdzono działań niepożądanych.

Nie zaobserwowano aktywności mutagennej enoksaparyny sodowej w badaniach *in vitro*, między innymi w teście Amesa i w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy; nie stwierdzono też aktywności klastogennej w teście *in vitro* aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich ani w badaniach *in vivo* aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura.

Badaniach przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę sodową podskórną w dawkach do 30 mg/kg na dobę, nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne lub działanie toksyczne na płód. Nie zaobserwowano niekorzystnego działania enoksaparyny sodowej na płodność i zdolności rozrodcze samców i samic szczura, którym podawano produkt leczniczy podskórną w dawkach do 20 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne

Leku Thorinane nie należy mieszać z żadnymi innymi wstrzyknięciami ani infuzjami.

Wstrzyknięcie dożylne (bolus) – dotyczy wyłącznie wskazania w leczeniu świeżego STEMI

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka

2 lata

Produkt leczniczy rozcieńczony roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy

8 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,6 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i pomarańczowym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Opakowania po 2 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INSTRUKCJA UŻYCIA: AMPULKO-STRZYKAWKA

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampulko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampulko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, ścżenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

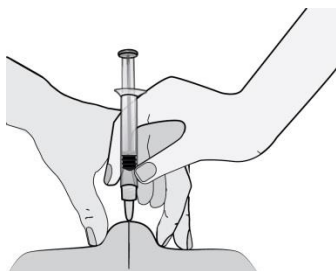


Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre

odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 8 000 j.m. (80 mg)/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 000 j.m./ml (100 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań

Każda ampulko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową w ilości odpowiadającej 8000 j.m. aktywności anty-Xa (co odpowiada 80 mg) w 0,8 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Enoksaparyna sodowa jest substancją biologiczną otrzymywaną w wyniku zasadowej depolimeryzacji estru benzyłowego heparyny pochodzącej z błony śluzowej jelit świni.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thorinane jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w:

- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.
- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.
- Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
- Ostrego zespole wieńcowym:
 - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.
 - Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka

Indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów można oszacować na podstawie zwalidowanego modelu stratyfikacji ryzyka.

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (SC). Wykazano, że przedoperacyjne rozpoczęcie (2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym) podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) jest skuteczne i bezpieczne w zabiegach chirurgicznych związanych z umiarkowanym ryzykiem. U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stosowanie enoksaparyny sodowej należy kontynuować przez co najmniej 7–10 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. przywrócenia mobilności). Profilaktykę należy kontynuować dopóki występuje istotne ograniczenie sprawności ruchowej pacjenta.
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym podawanie najlepiej rozpocząć 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli istnieje potrzeba rozpoczęcia profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej wcześniej niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym (np. u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka oczekującego na zabieg chirurgii ortopedycznej), ostatnie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym i należy ponownie rozpocząć podawanie produktu 12 godzin po zabiegu.
 - W przypadku pacjentów, którzy przeszli duży zabieg chirurgii ortopedycznej, zaleca się zastosowanie przedłużonej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) trwającej do 5 tygodni.
 - W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), u których wykonano zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej lub miednicy z powodu choroby nowotworowej, zaleca się przedłużoną profilaktykę ŻChZZ przez 4 tygodnie.

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych

Zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej przepisuje się na co najmniej 6 do 14 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. mobilności). Nie określono korzyści ze stosowania leczenia przez czas dłuższy niż 14 dni.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Enoksaparyna sodowa może być podawana podskórnie zarówno raz na dobę w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) jak i dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.).

Lekarz powinien wybrać schemat w oparciu o indywidualną ocenę, w tym ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Schemat dawkowania 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę należy stosować u pacjentów bez powikłań, z niskim ryzykiem nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Schemat dawkowania 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę należy stosować u wszystkich innych pacjentów, np. u osób z otyłością, z objawową zatorowością płucną, chorobą nowotworową, z nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Leczenie enoksaparyną sodową przepisuje się średnio na okres 10 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe (patrz „Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe” na końcu punktu 4.2).

Zapobieganie tworzeniu się skrzepów podczas hemodializy

Zalecana dawka wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej.

U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć do 50 j.m./kg mc. (0,5 mg/kg mc.) w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.), jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

Podczas hemodializy enoksaparynę sodową należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku sesji dializy. Efekt takiej dawki jest zazwyczaj wystarczający na 4-godzinną sesję; jednak w przypadku zaobserwowania pierścieni fibrynowych, na przykład po dłuższej niż zwykle sesji dializy, można podać dodatkową dawkę od 50 j.m. do 100 j.m./kg mc. (od 0,5 do 1 mg/kg mc.).

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce lub leczeniu poddawanych sesjom hemodializy.

Ostry zespół wieńcowy: leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

- W leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin we wstrzyknięciu podskórnym w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni, a następnie do czasu ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.
Zaleca się także podawanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej nasycającej dawce doustnej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej kwasu acetylosalicylowego), a następnie w dawce podtrzymującej 75–325 mg/dobę przez długi czas, niezależnie od strategii leczenia.
- W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej to 3000 j.m. (30 mg) w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w połączeniu z dawką podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.), a następnie należy podawać podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin (maksymalnie 10 000 j.m. (100 mg) w przypadku każdej z pierwszych dwóch dawek podskórnych). Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwplatekowe, takie jak podawany doustnie kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg do 325 mg raz na dobę), o ile nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 8 dni lub do czasu wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę sodową należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego.
 - Dawkowanie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat przedstawiono w punkcie „Pacjenci w podeszłym wieku”.
 - W przypadku pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę enoksaparyny sodowej podano podskórną mniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek. Jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy podać enoksaparynę sodową w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

We wszystkich wskazaniach z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST nie jest konieczne zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4).

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin (maksymalnie 7500 j.m. (75 mg) podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek – patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2) i należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawania skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Tabela dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [15–30] ml/min):

Wskazanie	Schemat dawkowania
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej	2000 j.m. (20 mg) podskórnie raz na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku poniżej 75 lat)	1 x 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) plus 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat)	Bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek nie mają zastosowania we wskazaniu związanym z hemodializami.

- Umiarkowane i łagodne zaburzenia czynności nerek

Choć nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), zaleca się uważne monitorowanie kliniczne takich pacjentów.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Thorinane nie należy podawać domięśniowo.

W profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST enoksaparynę sodową należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

- W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
- W zapobieganiu tworzenia się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy lek należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Jednorazowa ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

W przypadku używania ampułek lub fiolek wielodawkowych zaleca się używanie strzykawki tuberkulinowej lub jej odpowiednika w celu zapewnienia pobrania odpowiedniej objętości leku.

- Technika wstrzyknięcia podskórnego:

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Enoksaparynę sodową podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych.

W przypadku używania ampułko-strzykawek nie należy usuwać pęcherzyka powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki. Jeśli wymagane jest dostosowanie ilości leku do wstrzyknięcia według masy ciała pacjenta, wówczas należy użyć ampułko-strzykawek z podziałką w celu uzyskania wymaganej objętości poprzez usunięcie nadmiaru roztworu przed wstrzyknięciem. Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach nie jest możliwe uzyskanie dokładnej dawki ze względu na dokładność podziałki na strzykawce – w takim przypadku należy zaokrąglić objętość do najbliższej podziałki.

Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylną-boczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły należy wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po delikatnym uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania. Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga dotycząca ampułkostrzykawek wyposażonych w automatyczny system bezpieczeństwa: System bezpieczeństwa jest uruchamiany po zakończeniu wstrzyknięcia (patrz instrukcje przedstawione w punkcie 6.6).

W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta należy zalecić mu przestrzeganie instrukcji przedstawionych w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku.

- Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):

W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.

Do wstrzykiwań dożylnych można używać zarówno fiolek wielodawkowych jak i ampułko-strzykawek. Enoksaparynę sodową należy podawać przez linię dożylną. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny sodowej z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać odpowiednią objętością soli fizjologicznej lub roztworu dekstrozy przed wykonaniem i po wykonaniu szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu

lecniczego. Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy.

- Wstępne szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) 3000 j.m. (30 mg)

W celu wykonania wstępnego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej w dawce 3000 j.m. (30 mg) przy użyciu ampułko-strzykawki z podziałką należy usunąć nadmiar objętości, tak aby w strzykawce pozostała tylko objętość odpowiadająca 3000 j.m. (30 mg). Dawkę 3000 j.m. (30 mg) można wówczas wstrzyknąć bezpośrednio do linii dożylniej.

- Dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w przypadku wykonywania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy wykonać dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

W celu zapewnienia dokładności podania niewielkiej objętości produktu, zaleca się rozcieńczenie leku do 300 j.m./ml (3 mg/ml).

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 300 j.m./ml (3 mg/ml) przy użyciu ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej, zaleca się użycie worka infuzyjnego o pojemności 50 ml (z roztworem fizjologicznym soli (0,9%) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy) w następujący sposób: Pobrać 30 ml płynu z worka infuzyjnego za pomocą strzykawki i usunąć ten płyn. Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej do pozostałych w worku 20 ml roztworu. Delikatnie wymieszać zawartość worka. Pobrać wymaganą objętość rozcieńczonego roztworu za pomocą strzykawki w celu podania produktu do linii dożylniej.

Po wykonaniu rozcieńczenia objętość przeznaczoną do wstrzyknięcia można obliczyć przy użyciu następującego wzoru: [objętość rozcieńczonego roztworu (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,1] lub w oparciu o poniższą tabelę. Zaleca się, aby przygotować rozcieńczony roztwór bezpośrednio przed użyciem.

Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia przez linię dożylną po wykonaniu rozcieńczenia do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml.

Masa ciała	Wymagana dawka 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.)	Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia po rozcieńczeniu do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml
------------	--	--

[kg]	j.m.	[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

- Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego:

W celu zapobiegania tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciu do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)*

Należy zintensyfikować kontrolę kliniczną i badania laboratoryjne [czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)] w celu monitorowania działania VKA.

Ponieważ występuje pewien odstęp czasu, zanim VKA osiągnie swoje maksymalne działanie, leczenie enoksaparyną sodową należy kontynuować w stałej dawce tak długo, jak będzie to konieczne, w celu utrzymania wartości INR w zalecany zakres terapeutyczny dla danego wskazania w dwóch kolejnych testach.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują VKA, należy odstawić VKA i podać pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej, gdy poziom INR zmniejszy się poniżej zakresu terapeutycznego.

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulants, DOAC)*

W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących enoksaparynę sodową należy odstawić enoksaparynę sodową i rozpocząć podawanie DOAC 0 do 2 godzin przed zaplanowaną godziną podania następnej dawki enoksaparyny sodowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego DOAC.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują DOAC, pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej należy podać w zaplanowanym czasie przyjęcia następnej dawki DOAC.

Podanie w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, zalecane jest uważne monitorowanie neurologiczne ze względu na ryzyko powstawania krwinków okołordzeniowych (patrz punkt 4.4).

- *Dawki stosowane w profilaktyce*

Należy zachować odstęp co najmniej 12 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika.

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 24 godzin.

Rozpoczęcie podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) 2 godziny przed operacją nie jest właściwe w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego.

- *Dawki stosowane w leczeniu*

Należy zachować odstęp co najmniej 24 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika (patrz też punkt 4.3).

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący 24 godziny przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 48 godzin.

U pacjentów otrzymujących dwie dawki w ciągu doby (tj. 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) należy pominąć drugą dawkę enoksaparyny sodowej aby uzyskać odpowiedni odstęp czasu przed założeniem lub usunięciem cewnika.

W tych punktach czasowych nadal wykrywa się poziom aktywności anty-Xa, a zalecane opóźnienia nie gwarantują uniknięcia powstania krwinka okołordzeniowego.

Podobnie należy też rozważyć niestosowanie enoksaparyny sodowej przez co najmniej 4 godziny po wykonaniu nakłucia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub po usunięciu cewnika. Opóźnienie to powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem zarówno ryzyka zakrzepicy, jak i ryzyka krwawienia w związku z zabiegiem oraz występujących u pacjenta czynników ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

Enoksaparyna sodowa jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na enoksaparynę sodową, heparynę lub ich pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *Low molecular weight heparins*, LMWH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) w okresie ostatnich 100 dni lub obecność przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.4).

- Aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem oraz ze stanami medycznymi związanymi z wysokim ryzykiem krwawienia, w tym niedawno przebyty udar krwotoczny, owrzodzenie żołądka lub jelit, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, rozpoznanie lub podejrzenie żyłaków przełyku, nieprawidłowości anatomiczne w układzie tętniczo-żylnym, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe bądź znieczulenie miejscowe, gdy enoksaparynę sodową stosowano w leczeniu w okresie ostatnich 24 godzin (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Ogólne*

Nie należy stosować enoksaparyny sodowej zamiennie z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi (z prostym zastąpieniem liczby jednostek). Te produkty lecznicze różnią się procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa oraz anty-IIa, jednostkami, dawkowaniem, a także skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Dlatego też wymagana jest szczególna uwaga i zapewnienie zgodności z instrukcjami stosowania specyficznymi dla każdego z produktów leczniczych.

- *Małopłytkowość poheparynowa (HIT) w wywiadzie (>100 dni)*

Stosowanie enoksaparyny sodowej jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową w okresie ostatnich 100 dni lub z obecnością przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.3). Przeciwciała krążące mogą utrzymywać się kilka lat. Enoksaparynę sodową należy stosować z zachowaniem daleko posuniętej ostrożności u pacjentów z małopłytkowością poheparynową w wywiadzie (>100 dni) bez przeciwciał krążących. Decyzję o zastosowaniu enoksaparyny sodowej w takim przypadku można podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu alternatywnych metod leczenia bez stosowania heparyny (np. soli sodowej danaparoidu lub lepirudyny).

- *Monitorowanie liczby płytek krwi*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał. Małopłytkowość występuje zazwyczaj pomiędzy 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną sodową.

Ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej jest wyższe w przypadku pacjentów po operacjach, głównie po zabiegach kardiologicznych, a także u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Dlatego zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową, a następnie regularne wykonywanie takiego oznaczenia w trakcie leczenia.

W razie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących małopłytkowość poheparynową (jakiegokolwiek nowego epizodu tętniczej i (lub) żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, jakiegokolwiek bolesnej zmiany skórnej w miejscu wstrzyknięcia, jakiegokolwiek reakcji alergicznej lub anafilaktoidalnej podczas leczenia) należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Pacjenci muszą mieć świadomość tego, że objawy takie mogą wystąpić oraz że powinni wówczas poinformować o tym swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W praktyce w przypadku zaobserwowania potwierdzonego istotnego obniżenia liczby płytek krwi (o 30% do 50% wartości początkowej) leczenie enoksaparyną sodową należy natychmiast przerwać i należy zastosować u pacjenta inne leczenie przeciwzakrzepowe bez stosowania heparyny.

- *Krwotok*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie może wystąpić w dowolnej lokalizacji. W przypadku wystąpienia krwawienia należy zbadać miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Enoksaparynę sodową, tak jak w przypadku każdej innej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować

ostrożnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie,
- niedawno przebyty udar niedokrwienny,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- niedawno stwierdzona retinopatia cukrzycowa,
- przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub okulistyczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- *Badania laboratoryjne*

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na czas krwawienia ani na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi ani na wiązanie fibrynogenu z płytkami.

W przypadku stosowania wyższych dawek może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu aPTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny sodowej, dlatego pomiary tych parametrów nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny sodowej.

- *Znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe*

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w okresie 24 godzin po podaniu enoksaparyny sodowej w dawkach terapeutycznych (patrz też punkt 4.3).

Odnotowano przypadki krwaków okołordzeniowych w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny sodowej i wykonania zabiegu znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny sodowej w dawkach 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę lub mniejszych. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku: używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnie stosowanych znieczuleń podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub u pacjentów po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa w wywiadzie lub deformacjami kręgosłupa.

W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny sodowej i znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie podpajęczynówkowe wykonywać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny sodowej jest słabe; jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany. W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny [15-30 ml/minutę] niezbędne są dodatkowe środki ostrożności, ponieważ eliminacja enoksaparyny sodowej jest wówczas wydłużona (patrz punkt 4.2).

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy prowadzić ściśle monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych deficytów neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwaka okołordzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z rozważeniem

dekompresji rdzenia kręgowego, pomimo iż leczenie takie może nie zapobiec następstwom neurologicznym oraz może nie odwrócić takich następstw.

- *Martwica skóry, zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

Podczas stosowania heparyny drobnocząsteczkowych obserwowano przypadki martwicy skóry i zapalenia naczyń krwionośnych skóry; w razie wystąpienia takich zaburzeń leczenie należy niezwłocznie przerwać.

- *Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej*

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń krwionośnych należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny sodowej w trakcie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej interwencji wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny sodowej. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po usunięciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwaka.

- *Ostre zakaźne zapalenie wsierdza*

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania heparyny u pacjentów z ostrym zakaźnym zapaleniem wsierdza ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Jeżeli zastosowanie leku zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, decyzję taką należy podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku.

- *Sztuczne zastawki serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba podstawowa i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu.

- *Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca otrzymujących enoksaparynę sodową (100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u 2 z 8 kobiet wystąpiły zakrzepy powodujące zablokowanie zastawki i prowadzące do śmierci matki oraz płodu. Odnotowano pojedyncze doniesienia po zarejestrowaniu produktu leczniczego dotyczące zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, u których stosowano enoksaparynę sodową w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być narażone na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

- *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów oraz ewentualne rozważenie zredukowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę sodową wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów, jak również można rozważyć monitorowanie biologiczne poprzez oznaczanie aktywności anty-Xa (patrz punkty 4.2 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Ze względu na znacznie zwiększoną ekspozycję na enoksaparynę sodową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania dawek leczniczych oraz profilaktycznych (patrz punkt 4.2). Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Modyfikacja dawkowania na podstawie monitorowania poziomu aktywności anty-Xa jest niemiarodajna i nie zalecana u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci o niskiej masie ciała*

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę sodową po zastosowaniu profilaktycznych dawek (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o niskiej masie ciała (<57 kg) co może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci otyli*

Pacjenci otyli należą do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) >30 kg/m² pc.) nie zostało dokładnie określone i nie ma zgodności co do konieczności dostosowania dawki. Pacjentów takich należy wnikliwie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- *Hiperkaliemia*

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasicą metaboliczną, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

- *Identyfikowalność produktu*

Heparyny drobnocząsteczkowe należą do biologicznych produktów leczniczych. W celu poprawienia możliwości zidentyfikowania pochodzenia heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się, aby osoby z fachowego personelu medycznego odnotowywały nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu leczniczego w dokumentacji pacjenta.

Zawartość sodu

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- *Inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4)*

Przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie wskazane. Jeśli dana kombinacja jest wskazana, stosowanie enoksaparyny sodowej wymaga uważnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Są to m.in. następujące produkty lecznicze:

- salicylany o działaniu ogólnoustrojowym, kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwzapalnych oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ketorolak,
- Inne leki trombolityczne (np. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności:

Następujące produkty lecznicze można stosować jednocześnie z enoksaparyną sodową z zachowaniem ostrożności:

- *Inne produkty lecznicze mające wpływ na hemostazę, takie jak:*
 - Inhibitory agregacji płytek krwi, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce antyagregacyjnej (w celu ochrony serca), kłopidogrel, tyklopidyna i leki z klasy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa wskazane w ostrym zespole wieńcowym z powodu ryzyka krwawienia,
 - Dextran 40,
 - Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym.

- *Produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu:*

Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy, można podawać jednocześnie z enoksaparyną sodową pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.3). Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.

Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.

Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. U szczurów w okresie laktacji enoksaparyna oraz jej metabolity przenikały do mleka w bardzo małym stopniu. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności, należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Thorinane.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat wpływu enoksaparyny sodowej na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enoksaparyna sodowa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enoksaparynę sodową oceniano u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych lub brzusznych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1169 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, 559 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, a także 10 176 pacjentów otrzymujących lek w ramach leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich po operacjach lub u unieruchomionych pacjentów z ostrymi schorzeniami enoksaparynę sodową stosowano w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową zarówno w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin jak i 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST schemat podawania enoksaparyny sodowej był następujący: 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 100 mg/kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki, małopłytkowość i trombocytoza (patrz punkt 4.4 oraz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (znak „*” oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego).

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych klasach układów narządów zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza.
- Rzadko: Eozynofilia*
- Rzadko: Przypadki małopłytkowości immunoalergiczej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Często: Reakcje alergiczne
- Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs*

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: Bóle głowy*

Zaburzenia naczyniowe

- Rzadko: Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy)
- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby*
- Rzadko: Cholestatyczne uszkodzenie wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Pokrzywka, świąd, rumień
- Niezbyt często: Pęcherzowe zapalenie skóry
- Rzadko: Łysienie*
- Rzadko: Zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry,* zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością).
Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Rzadko: Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)
- Niezbyt często: Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

- Rzadko: Hiperkaliemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotoki

Obejmowały one duże krwotoki, obserwowane u nie więcej niż 4,2% pacjentów (pacjentów po zabiegach chirurgicznych). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U pacjentów chirurgicznych powikłania krwotoczne uznawano za poważne: (1) jeśli krwotok spowodował istotne zdarzenie kliniczne

lub (2) jeśli towarzyszył mu spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub konieczne było przetoczenie 2 lub więcej jednostek produktów krwio pochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze uznawano za poważne.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy

^a: taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Małopłytkowość i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Często:</i> Trombocytoza^β Małopłytkowość <i>Bardzo rzadko:</i> Małopłytkowość immuno-alergiczną

^β: Podwyższenie liczby płytek krwi >400 G/l

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny sodowej po podaniu dożylnym, pozaustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. Enoksaparyna sodowa podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw.

Leczenie

Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylnie protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej, o ile produkt ten podano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać w infuzji w dawce 0,5 mg na 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej. Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny sodowej podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny sodowej nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%) (patrz druki informacyjne produktów leczniczych zawierających sole protaminy).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne. Kod ATC: B01A B05

Thorinane jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Działanie farmakodynamiczne

Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej około 4500 daltonów, w której aktywność przeciwzakrzepowa i przeciwkrzepliwa standardowej heparyny została rozdzielona. Substancją leczniczą jest sól sodowa.

Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna sodowa wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg), przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6. Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zidentyfikowano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*, vWF) ze śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.

W przypadku stosowania w profilaktyce enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z operacją

Rozszerzona profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji ortopedycznej:

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniającym stosowanie przedłużonej profilaktyki u pacjentów poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, 179 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=90) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=89) przez 3 tygodnie. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo; nie odnotowano przypadków zatorowości płucnej. Nie wystąpiły też epizody poważnego krwawienia.

Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo raz na dobę podskórnie n (%)
Wszyscy pacjenci otrzymujący dawki profilaktyczne	90 (100)	89 (100)
ŻChZZ ogółem	6 (6,6)	18 (20,2)
ZZG ogółem (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksymalna ZZG (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*wartość p w porównaniu z placebo =0,008		
[#] wartość p w porównaniu z placebo =0,537		

W drugim badaniu z podwójnie ślełą próbą 262 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4.000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4.000 j.m. (40 mg) (n=131) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=131) przez 3 tygodnie. Podobnie jak w pierwszym badaniu, częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod względem epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem (enoksaparyna sodowa: 21 [16%] w porównaniu z placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), jak i pod względem proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna sodowa: 8 [6,1%] w porównaniu z placebo: 28 [21,4%]; p≤0,001). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą enoksaparyny sodowej i grupą placebo.

Rozszerzona profilaktyka zakrzepicy żył głębokich po operacjach onkologicznych

W wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównywano czterotygodniowy i jednotygodniowy schemat profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności u 332 pacjentów poddawanych planowej operacji z powodu chorób nowotworowych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej. Pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową (4000 j.m. (40 mg) podskórnie) codziennie przez 6 do 10 dni, a następnie losowo przydzielano ich do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową lub placebo przez kolejne 21 dni. Wykonywano obustronną flebografię pomiędzy dniem 25 i 31 lub wcześniej, jeśli wystąpiły objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów obserwowano przez trzy miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem enoksaparyny sodowej prowadzona przez cztery tygodnie po operacji z powodu choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej istotnie redukowała częstość występowania zakrzepicy wykazanej we flebografii w porównaniu ze stosowaniem profilaktyki enoksaparyną sodową przez jeden

tydzień. Częstość występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przy zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej wynosiła 12,0% (n=20) w grupie placebo oraz 4,8% (n=8) w grupie enoksaparyny; p=0,02. Różnica ta utrzymywała się po trzech miesiącach [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania krwawienia ani innych powikłań w okresie fazy podwójnie zaślepionej ani w okresie obserwacji.

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych enoksaparynę sodową w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie porównywano z placebo w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich u pacjentów internistycznych w przebiegu ostrego schorzenia ze znacznym ograniczeniem ruchowym (co zdefiniowano jako przechodzenie odległości <10 m przez ≤3 dni). Do badania włączano pacjentów z niewydolnością serca (w klasie III lub IV według NYHA), ostrą niewydolnością oddechową lub powikłaną przewlekłą niewydolnością oddechową, a także z ostrym zakażeniem lub ostrą chorobą reumatyczną, jeśli były one związane z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (wiek ≥75 lat, choroba nowotworowa, epizod żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie, otyłość, żyłaki, terapia hormonalna oraz przewlekła niewydolność serca lub niewydolność oddechowa).

Do badania zakwalifikowano łącznie 1102 pacjentów, a 1073 pacjentów otrzymało leczenie. Leczenie kontynuowano przez 6 do 14 dni (mediana czasu trwania: 7 dni). Enoksaparyna sodowa podawana w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, podskórnie, istotnie redukowała częstość występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo. Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci internistyczni z ostrym schorzeniem	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
ZŻG ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksymalna ZŻG (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ŻChZZ = epizody żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, które obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz zgon uznany za spowodowany powikłaniem zakrzepowo-zatorowym			
* wartość p w porównaniu z placebo =0,0002			

Około 3 miesiące po włączeniu do badania częstość występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) niż w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania krwawień ogółem oraz poważnych krwawień wynosiła odpowiednio 8,6% i 1,1% w grupie placebo, 11,7% i 0,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) oraz 12,6% i 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną

W wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu 900 pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną zrandomizowano do grup otrzymujących w trakcie hospitalizacji leczenie według następujących schematów: (i) enoksaparyna sodowa w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, podskórnie, (ii) enoksaparyna sodowa w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, podskórnie, lub (iii) heparyna w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (podawany do czasu osiągnięcia wartości aPTT od 55 do 85 sekund). W badaniu tym zrandomizowano łącznie 900 pacjentów

i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymywali także warfarynę sodową (w dawce dostosowanej według czasu protrombinowego w celu osiągnięcia wartości współczynnika INR od 2,0 do 3,0), przy czym podawanie tego leku rozpoczęto w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej heparyny i kontynuowano przez 90 dni. Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej terapii heparyną stosowano przez co najmniej 5 dni, do czasu osiągnięcia docelowej wartości współczynnika INR dla leczenia warfaryną sodową. Oba schematy leczenia enoksaparyną sodową były równie skuteczne jak leczenie standardową heparyną pod względem redukcji ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną). Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę podskórnie n (%)	Heparyna Leczenie dożylnie dostosowane według aPTT n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci z zakrzepicą żył głębokich powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tylko ZZG (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksymalna ZZG (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
ZP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ŻChZZ = epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich powikłana bądź niepowikłana zatorowością płucną) *95% przedział ufności dla różnic w częstości występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem pomiędzy grupami leczenia wynosił: - enoksaparyna sodowa raz na dobę w porównaniu z heparyną: (-3,0 do 3,5), - enoksaparyna sodowa co 12 godzin w porównaniu z heparyną: (-4,2 do 1,7).			

Częstość występowania poważnego krwawienia wynosiła odpowiednio 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, 1,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 2,1% w grupie heparyny.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

W dużym wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej bądź z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących albo enoksaparynę sodową w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, albo heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie w dawce skorygowanej na podstawie wartości aPTT, w obu przypadkach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę). Pacjenci musieli być leczeni w szpitalu przez co najmniej 2 doby, lecz nie dłużej niż przez 8 dni, do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej, rewaskularyzacji bądź wypisu. Pacjentów obserwowano do 30. dnia. W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała połączoną częstość występowania nawrotów dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu – wartość ta zmniejszyła się z 19,8 do 16,6% (redukcja ryzyka względnego o 16,2%) w 14. dniu. Taka redukcja połączonej częstości występowania zdarzeń utrzymywała się po 30 dniach (z 23,3 do 19,8%, redukcja ryzyka względnego o 15%).

Nie odnotowano istotnych różnic pod względem występowania poważnych krwotoków, choć najczęściej występowały krwawienia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

W dużym, wieloośrodkowym badaniu 20 479 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST kwalifikujących się do otrzymania leczenia fibrynolitycznego zrandomizowano do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 3000 j.m. (30 mg) w połączeniu z dawką 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podaną podskórnie, a następnie we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, bądź do grupy otrzymującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do wartości aPTT przez 48 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leczenie kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 30 dni. Dawkowanie enoksaparyny sodowej modyfikowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku (co najmniej 75 lat). Wstrzyknięcia podskórne enoksaparyny sodowej podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez maksymalnie osiem dni (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów poddano zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej przy wspomagającym leczeniu przeciwzakrzepowym z zastosowaniem badanego leku podawanego metodą ślepej próby. Mianowicie w przypadku pacjentów otrzymujących enoksaparynę sodową zabieg PCI wykonywano w trakcie leczenia tym produktem leczniczym (bez zmiany leczenia), z zastosowaniem schematu ustalonego we wcześniejszych badaniach, tj. bez dodatkowej dawki, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano mniej niż 8 godzin przed napełnieniem balonu, natomiast z szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus) dawki 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu.

W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub ponowny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji [9,9% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 12,0% w grupie heparyny niefrakcjonowanej] z redukcją ryzyka względnego o 17% ($p<0,001$).

Korzyści z leczenia enoksaparyną sodową, wyraźnie widoczne w odniesieniu do szeregu punktów końcowych dotyczących skuteczności, pojawiały się po 48 godzinach – w tym czasie zaobserwowano redukcję o 35% ryzyka względnego wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej ($p<0,001$).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy pozostawał spójny w kluczowych podgrupach, między innymi wyróżnionych na podstawie wieku, płci, lokalizacji zawału, cukrzycy w wywiadzie, wcześniejszego zawału mięśnia sercowego, typu podanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.

Wystąpiły istotne korzyści z leczenia enoksaparyną sodową w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej w okresie 30 dni po randomizacji (redukcja ryzyka względnego o 23%), a także u pacjentów leczonych zachowawczo (redukcja ryzyka względnego o 15%, $p=0,27$ dla interakcji).

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego lub krwotok wewnętrzny w okresie 30 dni (miara korzyści klinicznych netto) była istotnie niższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (10,1%) w porównaniu z grupą heparyny (12,2%), co odpowiada redukcji ryzyka względnego o 17% na korzyść leczenia enoksaparyną sodową.

Częstość występowania poważnego krwawienia w okresie 30 dni była istotnie wyższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (2,1%) niż w grupie heparyny (1,4%). Odnotowano też większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie enoksaparyny sodowej (0,5%) niż w grupie heparyny (0,1%), natomiast częstość występowania krwawienia wewnętrznego była podobna w obu grupach (0,8% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 0,7% w grupie heparyny).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy zaobserwowany w okresie pierwszych 30 dni utrzymywał się w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych dostępnych w publikacjach literaturowych stosowanie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) u pacjentów z marskością wątroby (klasy B-C w skali Childa-Pugha), wydaje się być bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej. Należy zaznaczyć, że dane bazujące na dostępnej literaturze mogą mieć ograniczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4) oraz ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań oceniających dawkowanie u pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej oceniano głównie w kategoriach czasu utrzymywania się aktywności anti-Xa w osoczu, a także aktywności anti-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym. Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anti-Xa i anti-IIa przeprowadzono zwalidowaną metodą amidolityczną.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność enoksaparyny sodowej po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anti-Xa, wynosi około 100%.

Mogą być stosowane różne dawki i postacie oraz różne schematy dawkowania:

Przeciętna maksymalna aktywność anti-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 5 godzin po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 j.m./ml aktywności anti-Xa po jednokrotnym podaniu podskórnym dawek odpowiednio: 2000 j.m., 4000 j.m., 100 j.m./kg mc. i 150 j.m./kg mc. (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.).

Po podaniu produktu leczniczego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 3000 j.m. (30 mg), a następnie podskórnym w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anti-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% poziomowi w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest osiągany w drugim dniu leczenia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik ekspozycji jest o około 15% większy niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia przy średniej ekspozycji o około 65% wyższej niż po podaniu pojedynczej dawki oraz przy średnim maksymalnym stężeniu leku i minimalnym stężeniu leku wynoszącym odpowiednio około 1,2 i 0,52 j.m./ml.

Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu od 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek.

Zmienność wewnątrzosobnicza i międzyosobnicza jest niewielka. Nie obserwuje się kumulacji leku po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Aktywność anti-IIa w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anti-Xa. Średnia maksymalna aktywność anti-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po

wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny sodowej wynosi około 4,3 litra i jest zbliżona do objętości krwi.

Metabolizm

Enoksaparyna sodowa jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja

Enoksaparyna sodowa jest produktem leczniczym o niskim klirensie; średni klirens anty-Xa w osoczu wynosi 0,74 l/h po podaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) w 6-godzinnej infuzji dożylniej. Eliminacja wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 5 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny sodowej w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne tego związku są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych z prawidłową czynnością nerek. Jednak, ze względu na to, że z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny sodowej może być zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby leczonych enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, zmniejszenie maksymalnej aktywności anty-Xa było związane ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności wątroby (ocenianych według kategorii w skali Childa-Pugha). Spadek ten był głównie związany ze zmniejszeniem poziomu ATIII wtórnym do zmniejszonej syntezy ATIII u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zaobserwowano liniową współzależność pomiędzy klirensiem anty-Xa w osoczu i klirensiem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na aktywność anty-Xa w stanie stacjonarnym, wyrażona w wartościach AUC, ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu produktu leczniczego w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetyka enoksaparyny sodowej jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50 lub 100 j.m./kg mc. (0,25, 0,50 lub 1,0 mg/kg mc.), jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe niż w grupie kontrolnej.

Masa ciała

Po wielokrotnym podskórnym podawaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30–48 kg/m²) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała, podczas gdy maksymalny poziom aktywności anty-Xa w osoczu nie ulega zwiększeniu. Po podaniu podskórnym pacjentom z otyłością obserwowano mniejszy klirens skorygowany na masę ciała.

W przypadku stosowania dawek nieskorygowanych na masę ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu dawki 4000 j.m. (40 mg) następuje zwiększenie ekspozycji na anty-Xa o 52% u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) oraz zwiększenie tej ekspozycji w analogicznej grupie mężczyzn (<57 kg) o 27% w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enoksaparyną sodową i lekami trombolitycznymi w przypadku ich jednoczesnego podawania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na szczurach i psach, którym podawano produkt drogą podskórną w dawce 15 mg/kg na dobę przez okres 13 tygodni oraz w badaniach toksyczności na szczurach i małpach, którym podawano produkt drogą podskórną i dożylną w dawce 10 mg/kg na dobę przez okres 26 tygodni, oprócz działania enoksaparyny sodowej jako leku przeciwzakrzepowego, nie stwierdzono działań niepożądanych.

Nie zaobserwowano aktywności mutagennej enoksaparyny sodowej w badaniach *in vitro*, między innymi w teście Amesa i w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy; nie stwierdzono też aktywności klastogennej w teście *in vitro* aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich ani w badaniach *in vivo* aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura.

Badaniach przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę sodową podskórną w dawkach do 30 mg/kg na dobę, nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne lub działanie toksyczne na płód. Nie zaobserwowano niekorzystnego działania enoksaparyny sodowej na płodność i zdolności rozrodcze samców i samic szczura, którym podawano produkt leczniczy podskórną w dawkach do 20 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne

Leku Thorinane nie należy mieszać z żadnymi innymi wstrzyknięciami ani infuzjami.

Wstrzyknięcie dożylne (bolus) – dotyczy wyłącznie wskazania w leczeniu świeżego STEMI

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka

2 lata

Produkt leczniczy rozcieńczony roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy

8 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,8 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Opakowania po 2 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INSTRUKCJA UŻYCIA: AMPULKO-STRZYKAWKA

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

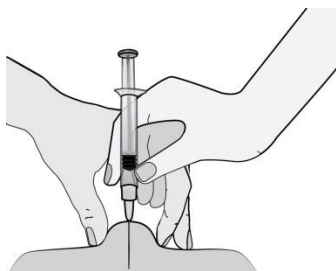


Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre

odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 10 000 j.m. (100 mg)/1,0 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 000 j.m./ml (100 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań

Każda ampulko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową w ilości odpowiadającej 10 000 j.m. aktywności anti-Xa (co odpowiada 100 mg) w 1,0 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Enoksaparyna sodowa jest substancją biologiczną otrzymywaną w wyniku zasadowej depolimeryzacji estru benzyłowego heparyny pochodzącej z błony śluzowej jelit świni.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thorinane jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w:

- Zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.
- Zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.
- Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
- Ostrem zespole wieńcowym:
 - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.
 - Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka

Indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów można oszacować na podstawie zwalidowanego modelu stratyfikacji ryzyka.

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (SC.). Wykazano, że przedoperacyjne rozpoczęcie (2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym) podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) jest skuteczne i bezpieczne w zabiegach chirurgicznych związanych z umiarkowanym ryzykiem.
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stosowanie enoksaparyny sodowej należy kontynuować przez co najmniej 7–10 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. przywrócenia mobilności). Profilaktykę należy kontynuować dopóki występuje istotne ograniczenie sprawności ruchowej pacjenta.
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym podawanie najlepiej rozpocząć 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli istnieje potrzeba rozpoczęcia profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej wcześniej niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym (np. u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka oczekującego na zabieg chirurgii ortopedycznej), ostatnie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym i należy ponownie rozpocząć podawanie produktu 12 godzin po zabiegu.
 - W przypadku pacjentów, którzy przeszli duży zabieg chirurgii ortopedycznej, zaleca się zastosowanie przedłużonej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) trwającej do 5 tygodni.
 - W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), u których wykonano zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej lub miednicy z powodu choroby nowotworowej, zaleca się przedłużoną profilaktykę ŻChZZ przez 4 tygodnie.

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych

Zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej przepisuje się na co najmniej 6 do 14 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. mobilności). Nie określono korzyści ze stosowania leczenia przez czas dłuższy niż 14 dni.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Enoksaparyna sodowa może być podawana podskórnie zarówno raz na dobę w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) jak i dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.).

Lekarz powinien wybrać schemat w oparciu o indywidualną ocenę, w tym ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Schemat dawkowania 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę należy stosować u pacjentów bez powikłań, z niskim ryzykiem nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Schemat dawkowania 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę należy stosować u wszystkich innych pacjentów, np. u osób z otyłością, z objawową zatorowością płucną, chorobą nowotworową, z nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Leczenie enoksaparyną sodową przepisuje się średnio na okres 10 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe (patrz „Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe” na końcu punktu 4.2).

Zapobieganie tworzeniu się skrzepów podczas hemodializy

Zalecana dawka wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej.

U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć do 50 j.m./kg mc. (0,5 mg/kg mc.) w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.), jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

Podczas hemodializy enoksaparynę sodową należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku sesji dializy. Efekt takiej dawki jest zazwyczaj wystarczający na 4-godzinną sesję; jednak w przypadku zaobserwowania pierścieni fibrynowych, na przykład po dłuższej niż zwykle sesji dializy, można podać dodatkową dawkę od 50 j.m. do 100 j.m./kg mc. (od 0,5 do 1 mg/kg mc.).

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce lub leczeniu poddawanych sesjom hemodializy.

Ostry zespół wieńcowy: leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

- W leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin we wstrzyknięciu podskórnym w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni, a następnie do czasu ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.
Zaleca się także podawanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej nasycającej dawce doustnej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej kwasu acetylosalicylowego), a następnie w dawce podtrzymującej 75–325 mg/dobę przez długi czas, niezależnie od strategii leczenia.
- W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej to 3000 j.m. (30 mg) w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w połączeniu z dawką podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.), a następnie należy podawać podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin (maksymalnie 10 000 j.m. (100 mg) w przypadku każdej z pierwszych dwóch dawek podskórnych). Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwplatekowe, takie jak podawany doustnie kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg do 325 mg raz na dobę), o ile nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 8 dni lub do czasu wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę sodową należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego.
 - Dawkowanie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat przedstawiono w punkcie „Pacjenci w podeszłym wieku”.
 - W przypadku pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę enoksaparyny sodowej podano podskórną mniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek. Jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy podać enoksaparynę sodową w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

We wszystkich wskazaniach z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST nie jest konieczne zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4).

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin (maksymalnie 7500 j.m. (75 mg) podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek – patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2) i należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawania skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Tabela dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [15–30] ml/min):

Wskazanie	Schemat dawkowania
Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej	2000 j.m. (20 mg) podskórnie raz na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku poniżej 75 lat)	1 x 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) plus 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat)	Bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek nie mają zastosowania we wskazaniu związanym z hemodializami.

- Umiarkowane i łagodne zaburzenia czynności nerek

Choć nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), zaleca się uważne monitorowanie kliniczne takich pacjentów.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Thorinane nie należy podawać domięśniowo.

W profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST enoksaparynę sodową należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

- W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
- W zapobieganiu tworzenia się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy lek należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Jednorazowa ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

W przypadku używania ampułek lub fiolek wielodawkowych zaleca się używanie strzykawki tuberkulinowej lub jej odpowiednika w celu zapewnienia pobrania odpowiedniej objętości leku.

- Technika wstrzyknięcia podskórnego:

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Enoksaparynę sodową podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych.

W przypadku używania ampułko-strzykawek nie należy usuwać pęcherzyka powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki. Jeśli wymagane jest dostosowanie ilości leku do wstrzyknięcia według masy ciała pacjenta, wówczas należy użyć ampułko-strzykawek z podziałką w celu uzyskania wymaganej objętości poprzez usunięcie nadmiaru roztworu przed wstrzyknięciem. Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach nie jest możliwe uzyskanie dokładnej dawki ze względu na dokładność podziałki na strzykawce – w takim przypadku należy zaokrąglić objętość do najbliższej podziałki.

Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylną-boczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły należy wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po delikatnym uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania. Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga dotycząca ampułkostrzykawek wyposażonych w automatyczny system bezpieczeństwa: System bezpieczeństwa jest uruchamiany po zakończeniu wstrzyknięcia (patrz instrukcje przedstawione w punkcie 6.6).

W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta należy zalecić mu przestrzeganie instrukcji przedstawionych w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku.

- Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):

W świeżym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.

Do wstrzykiwań dożylnych można używać zarówno fiolek wielodawkowych jak i ampułko-strzykawek. Enoksaparynę sodową należy podawać przez linię dożylną. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny sodowej z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać odpowiednią objętością soli fizjologicznej lub roztworu dekstrozy przed wykonaniem i po wykonaniu szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu

lecniczego. Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy.

- Wstępne szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) 3000 j.m. (30 mg)

W celu wykonania wstępnego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej w dawce 3000 j.m. (30 mg) przy użyciu ampułko-strzykawki z podziałką należy usunąć nadmiar objętości, tak aby w strzykawce pozostała tylko objętość odpowiadająca 3000 j.m. (30 mg). Dawkę 3000 j.m. (30 mg) można wówczas wstrzyknąć bezpośrednio do linii dożylniej.

- Dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w przypadku wykonywania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy wykonać dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

W celu zapewnienia dokładności podania niewielkiej objętości produktu, zaleca się rozcieńczenie leku do 300 j.m./ml (3 mg/ml).

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 300 j.m./ml (3 mg/ml) przy użyciu ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej, zaleca się użycie worka infuzyjnego o pojemności 50 ml (z roztworem fizjologicznym soli (0,9%) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy) w następujący sposób: Pobrać 30 ml płynu z worka infuzyjnego za pomocą strzykawki i usunąć ten płyn. Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki zawierającej 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej do pozostałych w worku 20 ml roztworu. Delikatnie wymieszać zawartość worka. Pobrać wymaganą objętość rozcieńczonego roztworu za pomocą strzykawki w celu podania produktu do linii dożylniej.

Po wykonaniu rozcieńczenia objętość przeznaczoną do wstrzyknięcia można obliczyć przy użyciu następującego wzoru: [objętość rozcieńczonego roztworu (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,1] lub w oparciu o poniższą tabelę. Zaleca się, aby przygotować rozcieńczony roztwór bezpośrednio przed użyciem.

Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia przez linię dożylną po wykonaniu rozcieńczenia do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml.

Masa ciała	Wymagana dawka 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.)		Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia po rozcieńczeniu do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml
	[kg]	j.m. [mg]	[ml]
	45	1350	13,5
	50	1500	15
	55	1650	16,5
	60	1800	18
	65	1950	19,5
	70	2100	21
	75	2250	22,5
	80	2400	24
	85	2550	25,5
	90	2700	27
	95	2850	28,5
	100	3000	30
	105	3150	31,5
	110	3300	33
	115	3450	34,5
	120	3600	36
	125	3750	37,5
	130	3900	39
	135	4050	40,5
	140	4200	42
	145	4350	43,5
	150	4500	45

- Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego:

W celu zapobiegania tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciu do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)*

Należy zintensyfikować kontrolę kliniczną i badania laboratoryjne [czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)] w celu monitorowania działania VKA.

Ponieważ występuje pewien odstęp czasu, zanim VKA osiągnie swoje maksymalne działanie, leczenie enoksaparyną sodową należy kontynuować w stałej dawce tak długo, jak będzie to konieczne, w celu utrzymania wartości INR w zalecany zakres terapeutyczny dla danego wskazania w dwóch kolejnych testach.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują VKA, należy odstawić VKA i podać pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej, gdy poziom INR zmniejszy się poniżej zakresu terapeutycznego.

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulants, DOAC)*

W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących enoksaparynę sodową należy odstawić enoksaparynę sodową i rozpocząć podawanie DOAC 0 do 2 godzin przed zaplanowaną godziną podania następnej dawki enoksaparyny sodowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego DOAC.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują DOAC, pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej należy podać w zaplanowanym czasie przyjęcia następnej dawki DOAC.

Podanie w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, zalecane jest uważne monitorowanie neurologiczne ze względu na ryzyko powstawania krwinków okołordzeniowych (patrz punkt 4.4).

- *Dawki stosowane w profilaktyce*

Należy zachować odstęp co najmniej 12 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika.

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 24 godzin.

Rozpoczęcie podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) 2 godziny przed operacją nie jest właściwe w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego.

- *Dawki stosowane w leczeniu*

Należy zachować odstęp co najmniej 24 godzin bez wykonywania wkłuc pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika (patrz też punkt 4.3).

W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący 24 godziny przed usunięciem cewnika.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny [15–30] ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 48 godzin.

U pacjentów otrzymujących dwie dawki w ciągu doby (tj. 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) należy pominąć drugą dawkę enoksaparyny sodowej aby uzyskać odpowiedni odstęp czasu przed założeniem lub usunięciem cewnika.

W tych punktach czasowych nadal wykrywa się poziom aktywności anty-Xa, a zalecane opóźnienia nie gwarantują uniknięcia powstania krwinka okołordzeniowego.

Podobnie należy też rozważyć niestosowanie enoksaparyny sodowej przez co najmniej 4 godziny po wykonaniu nakłucia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub po usunięciu cewnika. Opóźnienie to powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem zarówno ryzyka zakrzepicy, jak i ryzyka krwawienia w związku z zabiegiem oraz występujących u pacjenta czynników ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

Enoksaparyna sodowa jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na enoksaparynę sodową, heparynę lub ich pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *Low molecular weight heparins*, LMWH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) w okresie ostatnich 100 dni lub obecność przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.4).

- Aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem oraz ze stanami medycznymi związanymi z wysokim ryzykiem krwawienia, w tym niedawno przebyty udar krwotoczny, owrzodzenie żołądka lub jelit, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, rozpoznanie lub podejrzenie żyłaków przełyku, nieprawidłowości anatomiczne w układzie tętniczo-żylnym, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe bądź znieczulenie miejscowe, gdy enoksaparynę sodową stosowano w leczeniu w okresie ostatnich 24 godzin (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Ogólne*

Nie należy stosować enoksaparyny sodowej zamiennie z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi (z prostym zastąpieniem liczby jednostek). Te produkty lecznicze różnią się procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa oraz anty-IIa, jednostkami, dawkowaniem, a także skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Dlatego też wymagana jest szczególna uwaga i zapewnienie zgodności z instrukcjami stosowania specyficznymi dla każdego z produktów leczniczych.

- *Małopłytkowość poheparynowa (HIT) w wywiadzie (>100 dni)*

Stosowanie enoksaparyny sodowej jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową w okresie ostatnich 100 dni lub z obecnością przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.3). Przeciwciała krążące mogą utrzymywać się kilka lat. Enoksaparynę sodową należy stosować z zachowaniem daleko posuniętej ostrożności u pacjentów z małopłytkowością poheparynową w wywiadzie (>100 dni) bez przeciwciał krążących. Decyzję o zastosowaniu enoksaparyny sodowej w takim przypadku można podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu alternatywnych metod leczenia bez stosowania heparyny (np. soli sodowej danaparoidu lub lepirudyny).

- *Monitorowanie liczby płytek krwi*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał. Małopłytkowość występuje zazwyczaj pomiędzy 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną sodową.

Ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej jest wyższe w przypadku pacjentów po operacjach, głównie po zabiegach kardiologicznych, a także u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Dlatego zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową, a następnie regularne wykonywanie takiego oznaczenia w trakcie leczenia.

W razie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących małopłytkowość poheparynową (jakiegokolwiek nowego epizodu tętniczej i (lub) żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jakiegokolwiek bolesnej zmiany skórnej w miejscu wstrzyknięcia, jakiegokolwiek reakcji alergicznej lub anafilaktoidalnej podczas leczenia) należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Pacjenci muszą mieć świadomość tego, że objawy takie mogą wystąpić oraz że powinni wówczas poinformować o tym swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W praktyce w przypadku zaobserwowania potwierdzonego istotnego obniżenia liczby płytek krwi (o 30% do 50% wartości początkowej) leczenie enoksaparyną sodową należy natychmiast przerwać i należy zastosować u pacjenta inne leczenie przeciwzakrzepowe bez stosowania heparyny.

- *Krwotok*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie może wystąpić w dowolnej lokalizacji. W przypadku wystąpienia krwawienia należy zbadać miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Enoksaparynę sodową, tak jak w przypadku każdej innej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować

ostrożnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie,
- niedawno przebyty udar niedokrwienny,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- niedawno stwierdzona retinopatia cukrzycowa,
- przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub okulistyczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- *Badania laboratoryjne*

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na czas krwawienia ani na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi ani na wiązanie fibrynogenu z płytkami.

W przypadku stosowania wyższych dawek może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu aPTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny sodowej, dlatego pomiary tych parametrów nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny sodowej.

- *Znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe*

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w okresie 24 godzin po podaniu enoksaparyny sodowej w dawkach terapeutycznych (patrz też punkt 4.3).

Odnotowano przypadki krwaków okołordzeniowych w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny sodowej i wykonania zabiegu znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny sodowej w dawkach 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę lub mniejszych. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku: używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnie stosowanych znieczuleń podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub u pacjentów po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa w wywiadzie lub deformacjami kręgosłupa.

W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny sodowej i znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie podpajęczynówkowe wykonywać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny sodowej jest słabe; jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany. W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny [15-30 ml/minutę] niezbędne są dodatkowe środki ostrożności, ponieważ eliminacja enoksaparyny sodowej jest wówczas wydłużona (patrz punkt 4.2).

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy prowadzić ściśle monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych deficytów neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwaka okołordzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z rozważeniem

dekompresji rdzenia kręgowego, pomimo iż leczenie takie może nie zapobiec następstwom neurologicznym oraz może nie odwrócić takich następstw.

- *Martwica skóry, zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych obserwowano przypadki martwicy skóry i zapalenia naczyń krwionośnych skóry; w razie wystąpienia takich zaburzeń leczenie należy niezwłocznie przerwać.

- *Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej*

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń krwionośnych należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny sodowej w trakcie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej interwencji wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny sodowej. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po usunięciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwaka.

- *Ostre zakaźne zapalenie wsierdza*

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania heparyny u pacjentów z ostrym zakaźnym zapaleniem wsierdza ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Jeżeli zastosowanie leku zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, decyzję taką należy podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku.

- *Sztuczne zastawki serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba podstawowa i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu.

- *Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca otrzymujących enoksaparynę sodową (100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u 2 z 8 kobiet wystąpiły zakrzepy powodujące zablokowanie zastawki i prowadzące do śmierci matki oraz płodu. Odnotowano pojedyncze doniesienia po zarejestrowaniu produktu leczniczego dotyczące zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, u których stosowano enoksaparynę sodową w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być narażone na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

- *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów oraz ewentualne rozważenie zredukowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę sodową wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów, jak również można rozważyć monitorowanie biologiczne poprzez oznaczanie aktywności anty-Xa (patrz punkty 4.2 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Ze względu na znacznie zwiększoną ekspozycję na enoksaparynę sodową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania dawek leczniczych oraz profilaktycznych (patrz punkt 4.2). Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Modyfikacja dawkowania na podstawie monitorowania poziomu aktywności anty-Xa jest niemiarodajna i nie zalecana u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci o niskiej masie ciała*

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę sodową po zastosowaniu profilaktycznych dawek (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o niskiej masie ciała (<57 kg) co może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci otyli*

Pacjenci otyli należą do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) >30 kg/m² pc.) nie zostało dokładnie określone i nie ma zgodności co do konieczności dostosowania dawki. Pacjentów takich należy wnikliwie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- *Hiperkaliemia*

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasicą metaboliczną, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

- *Identyfikowalność produktu*

Heparyny drobnocząsteczkowe należą do biologicznych produktów leczniczych. W celu poprawienia możliwości zidentyfikowania pochodzenia heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się, aby osoby z fachowego personelu medycznego odnotowywały nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu leczniczego w dokumentacji pacjenta.

Zawartość sodu

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- *Inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4)*

Przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie wskazane. Jeśli dana kombinacja jest wskazana, stosowanie enoksaparyny sodowej wymaga uważnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Są to m.in. następujące produkty lecznicze:

- salicylany o działaniu ogólnoustrojowym, kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwzapalnych oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ketorolak,
- Inne leki trombolityczne (np. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności:

Następujące produkty lecznicze można stosować jednocześnie z enoksaparyną sodową z zachowaniem ostrożności:

- *Inne produkty lecznicze mające wpływ na hemostazę, takie jak:*
 - Inhibitory agregacji płytek krwi, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce antyagregacyjnej (w celu ochrony serca), kłopidogrel, tyklopidyna i leki z klasy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa wskazane w ostrym zespole wieńcowym z powodu ryzyka krwawienia,
 - Dextran 40,
 - Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym.

- *Produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu:*

Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy, można podawać jednocześnie z enoksaparyną sodową pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.3). Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.

Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.

Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. U szczurów w okresie laktacji enoksaparyna oraz jej metabolity przenikały do mleka w bardzo małym stopniu. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności, należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Thorinane.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat wpływu enoksaparyny sodowej na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enoksaparyna sodowa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enoksaparynę sodową oceniano u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych lub brzusznych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1169 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, 559 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, a także 10 176 pacjentów otrzymujących lek w ramach leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich po operacjach lub u unieruchomionych pacjentów z ostrymi schorzeniami enoksaparynę sodową stosowano w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową zarówno w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin jak i 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST schemat podawania enoksaparyny sodowej był następujący: 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 100 mg/kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki, małopłytkowość i trombocytoza (patrz punkt 4.4 oraz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (znak „*” oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego).

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych klasach układów narządów zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza.
- Rzadko: Eozynofilia*
- Rzadko: Przypadki małopłytkowości immunoalergiczej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Często: Reakcje alergiczne
- Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs*

Zaburzenia układu nerwowego

- Często: Bóle głowy*

Zaburzenia naczyniowe

- Rzadko: Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy)
- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby*
- Rzadko: Cholestatyczne uszkodzenie wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: Pokrzywka, świąd, rumień
- Niezbyt często: Pęcherzowe zapalenie skóry
- Rzadko: Łysienie*
- Rzadko: Zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry,* zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością).
Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Rzadko: Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)
- Niezbyt często: Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

- Rzadko: Hiperkaliemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotoki

Obejmowały one duże krwotoki, obserwowane u nie więcej niż 4,2% pacjentów (pacjentów po zabiegach chirurgicznych). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U pacjentów chirurgicznych powikłania krwotoczne uznawano za poważne: (1) jeśli krwotok spowodował istotne zdarzenie kliniczne

lub (2) jeśli towarzyszył mu spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub konieczne było przetoczenie 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze uznawano za poważne.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a	<i>Bardzo często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok^a <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy

^a: taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Małopłytkowość i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza^β <i>Często:</i> Małopłytkowość	<i>Niezbyt często:</i> Małopłytkowość	<i>Często:</i> Trombocytoza^β Małopłytkowość <i>Bardzo rzadko:</i> Małopłytkowość immuno-alergiczną

^β: Podwyższenie liczby płytek krwi >400 G/l

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny sodowej po podaniu dożylnym, pozaustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. Enoksaparyna sodowa podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw.

Leczenie

Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylnie protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej, o ile produkt ten podano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać w infuzji w dawce 0,5 mg na 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej. Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny sodowej podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny sodowej nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%) (patrz druki informacyjne produktów leczniczych zawierających sole protaminy).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne. Kod ATC: B01A B05

Thorinane jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Działanie farmakodynamiczne

Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej około 4500 daltonów, w której aktywność przeciwzakrzepowa i przeciwkrzepliwa standardowej heparyny została rozdzielona. Substancją leczniczą jest sól sodowa.

Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna sodowa wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg), przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6. Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zidentyfikowano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand (ang. *von Willebrand factor*, vWF) ze śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.

W przypadku stosowania w profilaktyce enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z operacją

Rozszerzona profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji ortopedycznej:

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniającym stosowanie przedłużonej profilaktyki u pacjentów poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, 179 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=90) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=89) przez 3 tygodnie. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo; nie odnotowano przypadków zatorowości płucnej. Nie wystąpiły też epizody poważnego krwawienia.

Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo raz na dobę podskórnie n (%)
Wszyscy pacjenci otrzymujący dawki profilaktyczne	90 (100)	89 (100)
ŻChZZ ogółem	6 (6,6)	18 (20,2)
ZZG ogółem (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksymalna ZZG (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*wartość p w porównaniu z placebo =0,008		
[#] wartość p w porównaniu z placebo =0,537		

W drugim badaniu z podwójnie ślełą próbą 262 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4.000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4.000 j.m. (40 mg) (n=131) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=131) przez 3 tygodnie. Podobnie jak w pierwszym badaniu, częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod względem epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem (enoksaparyna sodowa: 21 [16%] w porównaniu z placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), jak i pod względem proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna sodowa: 8 [6,1%] w porównaniu z placebo: 28 [21,4%]; p≤0,001). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą enoksaparyny sodowej i grupą placebo.

Rozszerzona profilaktyka zakrzepicy żył głębokich po operacjach onkologicznych

W wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównywano czterotygodniowy i jednotygodniowy schemat profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności u 332 pacjentów poddawanych planowej operacji z powodu chorób nowotworowych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej. Pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową (4000 j.m. (40 mg) podskórnie) codziennie przez 6 do 10 dni, a następnie losowo przydzielano ich do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową lub placebo przez kolejne 21 dni. Wykonywano obustronną flebografię pomiędzy dniem 25 i 31 lub wcześniej, jeśli wystąpiły objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów obserwowano przez trzy miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem enoksaparyny sodowej prowadzona przez cztery tygodnie po operacji z powodu choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej istotnie redukowała częstość występowania zakrzepicy wykazanej we flebografii w porównaniu ze stosowaniem profilaktyki enoksaparyną sodową przez jeden

tydzień. Częstość występowania żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej przy zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej wynosiła 12,0% (n=20) w grupie placebo oraz 4,8% (n=8) w grupie enoksaparyny; p=0,02. Różnica ta utrzymywała się po trzech miesiącach [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania krwawienia ani innych powikłań w okresie fazy podwójnie zaślepionej ani w okresie obserwacji.

Profilaktyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych enoksaparynę sodową w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie porównywano z placebo w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich u pacjentów internistycznych w przebiegu ostrego schorzenia ze znacznym ograniczeniem ruchowym (co zdefiniowano jako przechodzenie odległości <10 m przez ≤3 dni). Do badania włączano pacjentów z niewydolnością serca (w klasie III lub IV według NYHA), ostrą niewydolnością oddechową lub powikłaną przewlekłą niewydolnością oddechową, a także z ostrym zakażeniem lub ostrą chorobą reumatyczną, jeśli były one związane z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (wiek ≥75 lat, choroba nowotworowa, epizod żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, otyłość, żyłaki, terapia hormonalna oraz przewlekła niewydolność serca lub niewydolność oddechowa).

Do badania zakwalifikowano łącznie 1102 pacjentów, a 1073 pacjentów otrzymało leczenie. Leczenie kontynuowano przez 6 do 14 dni (mediana czasu trwania: 7 dni). Enoksaparyna sodowa podawana w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, podskórnie, istotnie redukowała częstość występowania epizodów żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z placebo. Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci internistyczni z ostrym schorzeniem	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
ZŻG ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksymalna ZŻG (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ŻChZZ = epizody żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, które obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz zgon uznany za spowodowany powikłaniem zakrzepowo-zatorowym			
* wartość p w porównaniu z placebo =0,0002			

Około 3 miesiące po włączeniu do badania częstość występowania epizodów żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) niż w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania krwawień ogółem oraz poważnych krwawień wynosiła odpowiednio 8,6% i 1,1% w grupie placebo, 11,7% i 0,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) oraz 12,6% i 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną

W wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu 900 pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną zrandomizowano do grup otrzymujących w trakcie hospitalizacji leczenie według następujących schematów: (i) enoksaparyna sodowa w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, podskórnie, (ii) enoksaparyna sodowa w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, podskórnie, lub (iii) heparyna w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (podawany do czasu osiągnięcia wartości aPTT od 55 do 85 sekund). W badaniu tym zrandomizowano łącznie 900 pacjentów

i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymywali także warfarynę sodową (w dawce dostosowanej według czasu protrombinowego w celu osiągnięcia wartości współczynnika INR od 2,0 do 3,0), przy czym podawanie tego leku rozpoczęto w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej heparyny i kontynuowano przez 90 dni. Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej terapii heparyną stosowano przez co najmniej 5 dni, do czasu osiągnięcia docelowej wartości współczynnika INR dla leczenia warfaryną sodową. Oba schematy leczenia enoksaparyną sodową były równie skuteczne jak leczenie standardową heparyną pod względem redukcji ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną). Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę podskórnie n (%)	Enoksaparyna sodowa 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę podskórnie n (%)	Heparyna Leczenie dożylnie dostosowane według aPTT n (%)
Wszyscy leczeni pacjenci z zakrzepicą żył głębokich powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Tylko ZZG (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksymalna ZZG (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
ZP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ŻChZZ = epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich powikłana bądź niepowikłana zatorowością płucną) *95% przedział ufności dla różnic w częstości występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem pomiędzy grupami leczenia wynosił: - enoksaparyna sodowa raz na dobę w porównaniu z heparyną: (-3,0 do 3,5), - enoksaparyna sodowa co 12 godzin w porównaniu z heparyną: (-4,2 do 1,7).			

Częstość występowania poważnego krwawienia wynosiła odpowiednio 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, 1,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 2,1% w grupie heparyny.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

W dużym wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej bądź z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących albo enoksaparynę sodową w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórną co 12 godzin, albo heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie w dawce skorygowanej na podstawie wartości aPTT, w obu przypadkach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę). Pacjenci musieli być leczeni w szpitalu przez co najmniej 2 doby, lecz nie dłużej niż przez 8 dni, do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej, rewaskularyzacji bądź wypisu. Pacjentów obserwowano do 30. dnia. W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała łączoną częstość występowania nawrotów dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu – wartość ta zmniejszyła się z 19,8 do 16,6% (redukcja ryzyka względnego o 16,2%) w 14. dniu. Taka redukcja łączonej częstości występowania zdarzeń utrzymywała się po 30 dniach (z 23,3 do 19,8%, redukcja ryzyka względnego o 15%).

Nie odnotowano istotnych różnic pod względem występowania poważnych krwotoków, choć najczęściej występowały krwawienia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

W dużym, wieloośrodkowym badaniu 20 479 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST kwalifikujących się do otrzymania leczenia fibrynolitycznego zrandomizowano do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 3000 j.m. (30 mg) w połączeniu z dawką 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podaną podskórnie, a następnie we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, bądź do grupy otrzymującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do wartości aPTT przez 48 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leczenie kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 30 dni. Dawkowanie enoksaparyny sodowej modyfikowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku (co najmniej 75 lat). Wstrzyknięcia podskórne enoksaparyny sodowej podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez maksymalnie osiem dni (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów poddano zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej przy wspomagającym leczeniu przeciwzakrzepowym z zastosowaniem badanego leku podawanego metodą ślepej próby. Mianowicie w przypadku pacjentów otrzymujących enoksaparynę sodową zabieg PCI wykonywano w trakcie leczenia tym produktem leczniczym (bez zmiany leczenia), z zastosowaniem schematu ustalonego we wcześniejszych badaniach, tj. bez dodatkowej dawki, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano mniej niż 8 godzin przed napełnieniem balonu, natomiast z szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus) dawki 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu.

W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub ponowny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji [9,9% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 12,0% w grupie heparyny niefrakcjonowanej] z redukcją ryzyka względnego o 17% ($p<0,001$).

Korzyści z leczenia enoksaparyną sodową, wyraźnie widoczne w odniesieniu do szeregu punktów końcowych dotyczących skuteczności, pojawiały się po 48 godzinach – w tym czasie zaobserwowano redukcję o 35% ryzyka względnego wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej ($p<0,001$).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy pozostawał spójny w kluczowych podgrupach, między innymi wyróżnionych na podstawie wieku, płci, lokalizacji zawału, cukrzycy w wywiadzie, wcześniejszego zawału mięśnia sercowego, typu podanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.

Wystąpiły istotne korzyści z leczenia enoksaparyną sodową w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej w okresie 30 dni po randomizacji (redukcja ryzyka względnego o 23%), a także u pacjentów leczonych zachowawczo (redukcja ryzyka względnego o 15%, $p=0,27$ dla interakcji).

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego lub krwotok wewnątrzczaszkowy w okresie 30 dni (miara korzyści klinicznych netto) była istotnie niższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (10,1%) w porównaniu z grupą heparyny (12,2%), co odpowiada redukcji ryzyka względnego o 17% na korzyść leczenia enoksaparyną sodową.

Częstość występowania poważnego krwawienia w okresie 30 dni była istotnie wyższa ($p<0,0001$) w grupie enoksaparyny sodowej (2,1%) niż w grupie heparyny (1,4%). Odnotowano też większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie enoksaparyny sodowej (0,5%) niż w grupie heparyny (0,1%), natomiast częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego była podobna w obu grupach (0,8% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 0,7% w grupie heparyny).

Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy zaobserwowany w okresie pierwszych 30 dni utrzymywał się w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych dostępnych w publikacjach literaturowych stosowanie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) u pacjentów z marskością wątroby (klasy B-C w skali Childa-Pugha), wydaje się być bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej. Należy zaznaczyć, że dane bazujące na dostępnej literaturze mogą mieć ograniczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4) oraz ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań oceniających dawkowanie u pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej oceniano głównie w kategoriach czasu utrzymywania się aktywności anty-Xa w osoczu, a także aktywności anty-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym. Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anty-Xa i anty-IIa przeprowadzono zwalidowaną metodą amidolityczną.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność enoksaparyny sodowej po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anty-Xa, wynosi około 100%.

Mogą być stosowane różne dawki i postacie oraz różne schematy dawkowania:

Przeciętna maksymalna aktywność anty-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 5 godzin po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 j.m./ml aktywności anty-Xa po jednokrotnym podaniu podskórnym dawek odpowiednio: 2000 j.m., 4000 j.m., 100 j.m./kg mc. i 150 j.m./kg mc. (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.).

Po podaniu produktu leczniczego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 3000 j.m. (30 mg), a następnie podskórnym w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anty-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% poziomowi w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest osiągnięty w drugim dniu leczenia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik ekspozycji jest o około 15% większy niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia przy średniej ekspozycji o około 65% wyższej niż po podaniu pojedynczej dawki oraz przy średnim maksymalnym stężeniu leku i minimalnym stężeniu leku wynoszącym odpowiednio około 1,2 i 0,52 j.m./ml.

Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu od 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek.

Zmienność wewnątrzosobnicza i międzynosobnicza jest niewielka. Nie obserwuje się kumulacji leku po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Aktywność anty-IIa w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anty-Xa. Średnia maksymalna aktywność anty-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po

wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny sodowej wynosi około 4,3 litra i jest zbliżona do objętości krwi.

Metabolizm

Enoksaparyna sodowa jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja

Enoksaparyna sodowa jest produktem leczniczym o niskim klirensie; średni klirens anty-Xa w osoczu wynosi 0,74 l/h po podaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) w 6-godzinnej infuzji dożylniej. Eliminacja wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 5 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny sodowej w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne tego związku są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych z prawidłową czynnością nerek. Jednak, ze względu na to, że z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny sodowej może być zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby leczonych enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, zmniejszenie maksymalnej aktywności anty-Xa było związane ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności wątroby (ocenianych według kategorii w skali Childa-Pugha). Spadek ten był głównie związany ze zmniejszeniem poziomu ATIII wtórnym do zmniejszonej syntezy ATIII u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Zaobserwowano liniową współzależność pomiędzy klirensiem anty-Xa w osoczu i klirensiem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na aktywność anty-Xa w stanie stacjonarnym, wyrażona w wartościach AUC, ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu produktu leczniczego w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetyka enoksaparyny sodowej jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50 lub 100 j.m./kg mc. (0,25, 0,50 lub 1,0 mg/kg mc.), jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe niż w grupie kontrolnej.

Masa ciała

Po wielokrotnym podskórnym podawaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30–48 kg/m²) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała, podczas gdy maksymalny poziom aktywności anty-Xa w osoczu nie ulega zwiększeniu. Po podaniu podskórnym pacjentom z otyłością obserwowano mniejszy klirens skorygowany na masę ciała.

W przypadku stosowania dawek nieskorygowanych na masę ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu dawki 4000 j.m. (40 mg) następuje zwiększenie ekspozycji na anty-Xa o 52% u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) oraz zwiększenie tej ekspozycji w analogicznej grupie mężczyzn (<57 kg) o 27% w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enoksaparyną sodową i lekami trombolitycznymi w przypadku ich jednoczesnego podawania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na szczurach i psach, którym podawano produkt drogą podskórną w dawce 15 mg/kg na dobę przez okres 13 tygodni oraz w badaniach toksyczności na szczurach i małpach, którym podawano produkt drogą podskórną i dożylną w dawce 10 mg/kg na dobę przez okres 26 tygodni, oprócz działania enoksaparyny sodowej jako leku przeciwzakrzepowego, nie stwierdzono działań niepożądanych.

Nie zaobserwowano aktywności mutagennej enoksaparyny sodowej w badaniach *in vitro*, między innymi w teście Amesa i w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy; nie stwierdzono też aktywności klastogennej w teście *in vitro* aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich ani w badaniach *in vivo* aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura.

Badaniach przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę sodową podskórną w dawkach do 30 mg/kg na dobę, nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne lub działanie toksyczne na płód. Nie zaobserwowano niekorzystnego działania enoksaparyny sodowej na płodność i zdolności rozrodcze samców i samic szczura, którym podawano produkt leczniczy podskórną w dawkach do 20 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne

Leku Thorinane nie należy mieszać z żadnymi innymi wstrzyknięciami ani infuzjami.

Wstrzyknięcie dożylne (bolus) – dotyczy wyłącznie wskazania w leczeniu świeżego STEMI

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka

2 lata

Produkt leczniczy rozcieńczony roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy

8 godzin

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,0 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Opakowania po 2 lub 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INSTRUKCJA UŻYCIA: AMPULKO-STRZYKAWKA

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampulko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampulko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

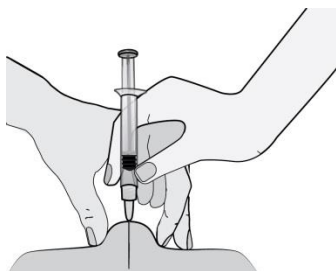


Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre

odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
CHINY

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF CHEMISTRY,
SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"

Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
GRECJA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w artykule 107c(7) dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą w istotny sposób zmienić profil korzyści/ryzyka, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji (dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (Opakowania po 2 lub po 10)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 2 000 j.m. (20 mg)/0,2 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka (0,2 ml) zawiera 2000 j.m. (20 mg) enoksaparyny sodowej

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2 ampulko-strzykawki

10 ampulko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne, podanie dożylne.

Podanie pozaustrojowe (podczas dializy)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp.).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Thorinane 2 000 j.m. (20 mg)/0,2 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Thorinane 2 000 j.m. (20 mg)/0,2 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa
Podanie sc., iv. i pozaustrojowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (Opakowania po 2 lub po 10)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thorinane 4 000 j.m. (40 mg)/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka (0,4 ml) zawiera 4000 j.m. (40 mg) enoksaparyny sodowej

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2 ampulko-strzykawki

10 ampulko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne, podanie dożylne.

Podanie pozaustrojowe (podczas dializy)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp.).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Thorinane 4 000 j.m. (40 mg)/0,4 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Thorinane 4 000 j.m. (40 mg)/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa
Podanie sc., iv. i pozaustrojowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (Opakowania po 2 lub po 10)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thorinane 6 000 j.m. (60 mg)/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka (0,6 ml) zawiera 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2 ampulko-strzykawki

10 ampulko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne, podanie dożylne.

Podanie pozaustrojowe (podczas dializy)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp.).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Thorinane 6 000 j.m. (60 mg)/0,6 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Thorinane 6 000 j.m. (60 mg)/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa
Podanie sc., iv. i pozaustrojowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (Opakowania po 2 lub po 10)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thorinane 8 000 j.m. (80 mg)/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka (0,8 ml) zawiera 8000 j.m. (80 mg) enoksaparyny sodowej

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2 ampulko-strzykawki

10 ampulko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne, podanie dożylne.

Podanie pozaustrojowe (podczas dializy)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp.).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Thorinane 8 000 j.m. (80 mg)/0,8 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Thorinane 8 000 j.m. (80 mg)/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa
Podanie sc., iv. i pozaustrojowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (Opakowania po 2 lub po 10)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thorinane 10 000 j.m. (100 mg)/1,0 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka (1 ml) zawiera 10 000 j.m. (100 mg) enoksaparyny sodowej

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2 ampulko-strzykawki

10 ampulko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne, podanie dożylnie

Podanie pozaustrojowe (podczas dializy)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp.).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Thorinane 10 000 j.m. (100 mg)/1,0 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Thorinane 10 000 j.m. (100 mg)/1,0 ml roztwór do wstrzykiwań
Enoksaparyna sodowa
Podanie sc., iv. i pozaustrojowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thorinane 2 000 j.m. (20 mg)/0,2 ml roztwór do wstrzykiwań Enoksaparyna sodowa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane
3. Jak stosować lek Thorinane
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thorinane
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje

Thorinane zawiera substancję czynną o nazwie enoksaparyna sodowa, która jest heparyną drobnocząsteczkową (HDCz).

Lek Thorinane działa na dwa sposoby.

- 1) Zapobiega powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Pomaga to organizmowi rozpuszczać istniejące zakrzepy krwi, dzięki czemu nie są już szkodliwe.
- 2) Zapobiega formowaniu się nowych zakrzepów we krwi pacjenta.

Lek Thorinane można stosować w:

- Leczeniu zakrzepów już występujących we krwi pacjenta.
- Zapobieganiu tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących przypadkach:
 - Przed oraz po zabiegu chirurgicznym
 - W przebiegu ostrej choroby, gdy pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się
 - W niestabilnej dławicy piersiowej (stan, w którym do serca dostaje się niewystarczająca ilość krwi)
 - Po zawale mięśnia sercowego
- Zapobieganiu tworzenia się skrzepów w rurkach dializatora (używanego u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane

Kiedy nie stosować leku Thorinane

- Jeśli pacjent ma uczulenie na enoksaparynę sodową lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawami reakcji uczuleniowej mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na heparynę lub inne heparyny drobnocząsteczkowe, takie jak nadroparyna, tinzaparyna lub dalteparyna.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała poważny spadek liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (płytek krwi) – reakcję taką określa się jako małopłytkowość poheparynową – w okresie ostatnich 100 dni lub jeśli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko enoksaparynie.
- Jeśli u pacjenta występuje nasilone krwawienie lub stan medyczny związany z podwyższonym ryzykiem krwawienia (na przykład wrzody żołądka, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oka), w tym niedawno przebyty udar krwotoczny.
- Jeśli pacjent stosuje lek Thorinane w leczeniu zakrzepów krwi a planowane jest wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego bądź nakłucie lędźwiowe w ciągu 24 godzin.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leku Thorinane nie należy stosować zamiennie z innymi lekami należącym do grupy heparyn drobnocząsteczkowych. Wynika to z faktu, iż nie są one dokładnie takie same, różnią się aktywnością oraz instrukcją stosowania.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Thorinane należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- - u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała duży spadek liczby płytek krwi
- u pacjenta planowane jest znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe (patrz „Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające”): należy uwzględnić odpowiedni odstęp czasu między zastosowaniem leku Thorinane a tą procedurą
- pacjentowi wszczepiono zastawkę serca
- pacjent ma zapalenie wsierdzia (zakażenie błony wyściełającej od wewnątrz serce)
- pacjent miał lub ma wrzody żołądka
- pacjent niedawno przeżył udar mózgu
- pacjent ma nadciśnienie tętnicze
- pacjent ma cukrzycę lub występują u niego problemy dotyczące naczyń krwionośnych w oku spowodowane przez cukrzycę (tak zwana retinopatia cukrzycowa)
- pacjent niedawno przeżył zabieg chirurgiczny oka lub mózgu
- pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), a zwłaszcza jeśli jest w wieku powyżej 75 lat
- u pacjenta występują choroby nerek
- u pacjenta występują choroby wątroby
- pacjent ma niedowagę lub nadwagę
- u pacjenta występuje podwyższone stężenie potasu we krwi (można to sprawdzić w badaniu laboratoryjnym krwi)
- pacjent aktualnie stosuje leki, które mogą powodować krwawienia (patrz poniższy punkt „Lek Thorinane a inne leki”)

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku oraz okresowo podczas jego stosowania u pacjenta może być wykonywane badanie krwi; ma ono na celu sprawdzenie liczby krwinek płytkowych odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (tzw. płytek krwi) oraz potasu we krwi pacjenta.

Lek Thorinane a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- Warfaryna – lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi
- Aspiryna (znana także jako kwas acetylosalicylowy lub ASA), kłopidogrel lub inne leki stosowane w celu zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi (patrz też punkt 3 „Zmiana leku przeciwzakrzepowego”)
- Wstrzyknięcia dekstranu – stosowanego jako preparat krwiozastępczy
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak lub inne leki określane jako niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosuje się w leczeniu bólu i obrzęku w zapaleniu stawów oraz w innych
- Prednizolon, deksametazon lub inne leki stosowane w leczeniu astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w innych schorzeniach
- Leki zwiększające stężenie potasu we krwi, takie jak sole potasu, leki moczopędne, niektóre leki stosowane w chorobach serca.

Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające

Jeśli u pacjenta zaplanowano nakłucie lędźwiowe lub zabieg chirurgiczny w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, należy poinformować lekarza, że pacjent stosuje lek Thorinane. Patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Thorinane”. Ponadto należy poinformować lekarza w przypadku jakiegokolwiek problemów z kręgosłupem lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek wykonano operację kręgosłupa.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet w ciąży i z mechaniczną zastawką serca może występować podwyższone ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz powinien omówić z pacjentką tę kwestię.

Kobiety, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią, powinny zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Thorinane nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaleca się, aby lekarz dokumentował nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu.

Lek Thorinane zawiera sod

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Thorinane

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku

- Zazwyczaj lek Thorinane będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Wynika to z faktu, iż wymaga on podawania we wstrzyknięciach.
- Po powrocie do domu może wystąpić konieczność dalszego stosowania leku Thorinane przez pacjenta oraz jego samodzielnego podawania (patrz instrukcja podawania leku przedstawiona poniżej).
- Lek Thorinane zazwyczaj podaje się we wstrzyknięciach podskórnych.
- Lek Thorinane może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym po wystąpieniu określonych typów zawału serca lub po operacjach.

- Lek Thorinane może być wprowadzany do rurki dializacyjnej odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) na początku sesji dializy.

Leku Thorinane nie wolno podawać we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ilość podawanego leku

- Lekarz podejmie decyzję w sprawie tego, jaką ilość leku Thorinane powinien przyjmować pacjent. Ilość ta jest uzależniona od przyczyny stosowania leku.
- W przypadku chorób nerek pacjent może otrzymać mniejszą ilość leku Thorinane.

1. Leczenie zakrzepów występujących we krwi pacjenta

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 150 j.m. (1,5 mg) na każdy kilogram masy ciała raz dziennie lub 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

2. Zapobieganie tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących sytuacjach:

❖ *Zabieg chirurgiczny lub okres ograniczonych możliwości poruszania się z powodu choroby*

- Dawka jest uzależniona od ryzyka powstawania zakrzepu u danego pacjenta. Pacjent będzie otrzymywał lek Thorinane w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego pierwsze wstrzyknięcie zazwyczaj wykonuje się 2 godziny lub 12 godzin przed zabiegiem.
- Jeżeli pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się z powodu choroby, wówczas zazwyczaj otrzymuje on lek Thorinane w dawce 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

❖ *Po zawałe mięśnia sercowego*

Lek Thorinane można stosować w dwóch różnych typach zawału serca: zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawałe serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Podawana ilość leku Thorinane będzie uzależniona od wieku pacjenta oraz od typu zawału serca, który wystąpił u pacjenta.

Zawał serca typu NSTEMI:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał serca typu STEMI u osób w wieku poniżej 75 lat:

- Początkowa dawka leku THORINANE, wynosząca 3000 j.m. (30 mg) zostanie podana we wstrzyknięciu dożylnym.
- Jednocześnie lek Thorinane zostanie także podany we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał mięśnia sercowego typu STEMI u osób w wieku 75 lat lub starszej:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 75 j.m. (0,75 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Maksymalna ilość leku Thorinane w pierwszych dwóch dawkach wynosi 7500 j.m. (75 mg).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Pacjenci poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (tzw. PCI):

W zależności od tego, kiedy podano ostatnią dawkę leku Thorinane, lekarz może podjąć decyzję o podaniu dodatkowej dawki leku Thorinane przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. Lek zostanie wówczas podany we wstrzyknięciu dożylnym.

3. Zapobieganie tworzeniu się skrzepów krwi w rurkach dializatora
- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała.
 - Lek Thorinane wstrzykuje się do rurki odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) w chwili rozpoczęcia sesji dializy. Taka ilość zazwyczaj wystarcza na 4-godzinną sesję dializacyjną. Jednak w razie konieczności lekarz może podać pacjentowi dodatkową dawkę 50 j.m. do 100 j.m. (0,5 do 1 mg) na każdy kilogram masy ciała.

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo ściców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.



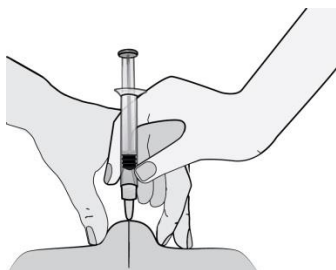
Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z

jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.
- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sinica, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

- Zmiana leku Thorinane na leki rozrzedzające krew zwane antagonistami witaminy K (np. warfarynę)
Lekarz zaleci pacjentowi badania krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane.
- Zmiana leków rozrzedzających krew zwanych antagonistami witaminy K (np. warfaryny) na lek Thorinane

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz zaleci pacjentowi badanie krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Thorinane.

- *Zmiana leku Thorinane na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe*
Należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego 0–2 godziny przed zaplanowanym czasem wykonania następnego wstrzyknięcia; a następnie należy normalnie kontynuować przyjmowanie leku.
- *Zmiana leczenia bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym na lek Thorinane*
Należy przerwać przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego. Leczenie lekiem Thorinane można rozpocząć dopiero po upływie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Thorinane u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thorinane

Jeżeli pacjent uzna, że zastosował zbyt dużą lub zbyt małą dawkę leku Thorinane, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, nawet jeśli nie występują oznaki jakichkolwiek problemów. W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia leku Thorinane przez dziecko, należy niezwłocznie zgłosić się do szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie zastosowania leku Thorinane

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Prowadzenie dzienniczka pomaga w upewnieniu się, czy nie pominięto dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Thorinane

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ważne jest, aby kontynuować wykonywanie wstrzyknięć leku Thorinane do czasu aż lekarz zaleci ich przerwanie. W przypadku przerwania leczenia może utworzyć się zakrzep krwi, który może być bardzo niebezpieczny.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak inne podobne leki (stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Thorinane może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą stanowić zagrożenie dla życia. W niektórych przypadkach krwawienie może nie być od razu widoczne.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, a także w przypadku pojawienia się oznak nadmiernego krwawienia (nasilone osłabienie, męczliwość, bladość, zawroty głowy, bóle głowy lub niewyjaśnione poty), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może zdecydować o poddaniu pacjenta dokładniejszej obserwacji bądź o zmianie leku.

Należy przerwać stosowanie leku Thorinane i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia oznak ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk warg, jamy ustnej, gardła lub oczu).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek oznaki zablokowania naczynia krwionośnego przez zakrzep krwi, takie jak:
 - kurczowy ból, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota lub obrzęk w jednej z kończyn dolnych – są to objawy zakrzepicy żył głębokich
 - duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenie lub odkrztuszanie krwi – są to objawy zatorowości płucnej
- Jeśli u pacjenta wystąpi bolesna wysypka lub ciemnoczerwone plamy pod skórą, które nie ustępują po uciśnięciu.

Lekarz może zlecić badania krwi w celu oznaczenia liczby płytek krwi.

Zestawienie możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienie.
- Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- Większa niż zwykle skłonność do powstawania zasinień. Może to być spowodowane obniżeniem liczby płytek krwi.
- Różowe plamy na skórze. Zmiany te są bardziej prawdopodobne w miejscach wykonywania wstrzyknięć leku Thorinane.
- Wysypka skórna (pokrzywka).
- Swędząca, zaczerwieniona skóra.
- Zasinienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.
- Obniżona liczba krwinek czerwonych.
- Podwyższona liczba płytek krwi.
- Bóle głowy.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Nagły nasilony ból głowy. Może to być oznaka krwawienia do mózgu.
- Uczucie tkliwości i obrzęku w żołądku. Może to być oznaka krwawienia do żołądka.
- Duże, czerwone zmiany skórne o nieregularnym kształcie, z pęcherzami lub bez pęcherzy.
- Podrażnienie skóry (miejscowe podrażnienie).
- Pacjent może zauważyć zaczerwienienie skóry lub oczu oraz ciemniejsze zabarwienie moczu. Może to wskazywać na choroby wątroby.

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- Ciężka reakcja alergiczna. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: wysypkę, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Podwyższony poziom potasu we krwi. Jest to bardziej prawdopodobne u osób z chorobami nerek lub z cukrzycą. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Podwyższona liczba eozynofili we krwi. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Wypadanie włosów.
- Osteoporoza (stan, w którym kości są bardziej podatne na złamania) po długotrwałym stosowaniu leku.
- Mrowienie, drętwienie i osłabienie mięśni (zwłaszcza w dolnej części ciała) po wykonaniu nakłucia łędźwiowego lub znieczulenia podpajęczynówkowego.
- Utrata kontroli nad pęcherzem lub wypróżnieniami (stan, w którym pacjent nie jest w stanie kontrolować, kiedy ma udać się do toalety).
- Stwardnienie lub guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w

ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thorinane

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie roztworu.

Ampułko-strzykawki leku Thorinane są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thorinane

- Substancją czynną jest enoksaparyna sodowa.
Jeden ml zawiera 100 mg enoksaparyny sodowej.
Każda ampulko-strzykawka o pojemności 0,2 ml zawiera 2000 j.m. (20 mg) enoksaparyny sodowej.
- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Thorinane i co zawiera opakowanie

0,2 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Dostarczane w opakowaniach po 2 lub 10 ampulko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Techadon Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandia

Wytwórca

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,

Athens, Attiki 15771
Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thorinane 4 000 j.m. (40 mg)/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań Enoksaparyna sodowa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane
3. Jak stosować lek Thorinane
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thorinane
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje

Thorinane zawiera substancję czynną o nazwie enoksaparyna sodowa, która jest heparyną drobnocząsteczkową (HDCz).

Lek Thorinane działa na dwa sposoby.

- 3) Zapobiega powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Pomaga to organizmowi rozpuszczać istniejące zakrzepy krwi, dzięki czemu nie są już szkodliwe.
- 4) Zapobiega formowaniu się nowych zakrzepów we krwi pacjenta.

Lek Thorinane można stosować w:

- Leczeniu zakrzepów już występujących we krwi pacjenta.
- Zapobieganiu tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących przypadkach:
 - Przed oraz po zabiegu chirurgicznym
 - W przebiegu ostrej choroby, gdy pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się
 - W niestabilnej dławicy piersiowej (stan, w którym do serca dostaje się niewystarczająca ilość krwi)
 - Po zawale mięśnia sercowego
- Zapobieganiu tworzenia się skrzepów w rurkach dializatora (używanego u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane

Kiedy nie stosować leku Thorinane

- Jeśli pacjent ma uczulenie na enoksaparynę sodową lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawami reakcji uczuleniowej mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na heparynę lub inne heparyny drobnocząsteczkowe, takie jak nadroparyna, tinzaparyna lub dalteparyna.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała poważny spadek liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (płytek krwi) – reakcję taką określa się jako małopłytkowość poheparynową – w okresie ostatnich 100 dni lub jeśli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko enoksaparynie.
- Jeśli u pacjenta występuje nasilone krwawienie lub stan medyczny związany z podwyższonym ryzykiem krwawienia (na przykład wrzody żołądka, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oka), w tym niedawno przebyty udar krwotoczny.
- Jeśli pacjent stosuje lek Thorinane w leczeniu zakrzepów krwi a planowane jest wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego bądź nakłucie lędźwiowe w ciągu 24 godzin.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leku Thorinane nie należy stosować zamiennie z innymi lekami należącym do grupy heparyn drobnocząsteczkowych. Wynika to z faktu, iż nie są one dokładnie takie same, różnią się aktywnością oraz instrukcją stosowania.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Thorinane należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- - u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała duży spadek liczby płytek krwi
- u pacjenta planowane jest znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe (patrz „Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające”): należy uwzględnić odpowiedni odstęp czasu między zastosowaniem leku Thorinane a tą procedurą
- pacjentowi wszczepiono zastawkę serca
- pacjent ma zapalenie wsierdzia (zakażenie błony wyściełającej od wewnątrz serce)
- pacjent miał lub ma wrzody żołądka
- pacjent niedawno przeżył udar mózgu
- pacjent ma nadciśnienie tętnicze
- pacjent ma cukrzycę lub występują u niego problemy dotyczące naczyń krwionośnych w oku spowodowane przez cukrzycę (tak zwana retinopatia cukrzycowa)
- pacjent niedawno przeżył zabieg chirurgiczny oka lub mózgu
- pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), a zwłaszcza jeśli jest w wieku powyżej 75 lat
- u pacjenta występują choroby nerek
- u pacjenta występują choroby wątroby
- pacjent ma niedowagę lub nadwagę
- u pacjenta występuje podwyższone stężenie potasu we krwi (można to sprawdzić w badaniu laboratoryjnym krwi)
- pacjent aktualnie stosuje leki, które mogą powodować krwawienia (patrz poniższy punkt „Lek Thorinane a inne leki”)

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku oraz okresowo podczas jego stosowania u pacjenta może być wykonywane badanie krwi; ma ono na celu sprawdzenie liczby krwinek płytkowych odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (tzw. płytek krwi) oraz potasu we krwi pacjenta.

Lek Thorinane a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- Warfaryna – lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi
- Aspiryna (znana także jako kwas acetylosalicylowy lub ASA), kłopidogrel lub inne leki stosowane w celu zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi (patrz też punkt 3 „Zmiana leku przeciwwzakrzepowego”)
- Wstrzyknięcia dekstranu – stosowanego jako preparat krwiozastępczy
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak lub inne leki określane jako niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosuje się w leczeniu bólu i obrzęku w zapaleniu stawów oraz w innych
- Prednizolon, deksametazon lub inne leki stosowane w leczeniu astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w innych schorzeniach
- Leki zwiększające stężenie potasu we krwi, takie jak sole potasu, leki moczopędne, niektóre leki stosowane w chorobach serca.

Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające

Jeśli u pacjenta zaplanowano nakłucie lędźwiowe lub zabieg chirurgiczny w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, należy poinformować lekarza, że pacjent stosuje lek Thorinane. Patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Thorinane”. Ponadto należy poinformować lekarza w przypadku jakiegokolwiek problemów z kręgosłupem lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek wykonano operację kręgosłupa.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet w ciąży i z mechaniczną zastawką serca może występować podwyższone ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz powinien omówić z pacjentką tę kwestię.

Kobiety, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią, powinny zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Thorinane nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaleca się, aby lekarz dokumentował nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu.

Lek Thorinane zawiera sod

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Thorinane

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku

- Zazwyczaj lek Thorinane będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Wynika to z faktu, iż wymaga on podawania we wstrzyknięciach.
- Po powrocie do domu może wystąpić konieczność dalszego stosowania leku Thorinane przez pacjenta oraz jego samodzielnego podawania (patrz instrukcja podawania leku przedstawiona poniżej).
- Lek Thorinane zazwyczaj podaje się we wstrzyknięciach podskórnych.
- Lek Thorinane może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym po wystąpieniu określonych typów zawału serca lub po operacjach.

- Lek Thorinane może być wprowadzany do rurki dializacyjnej odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) na początku sesji dializy.

Leku Thorinane nie wolno podawać we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ilość podawanego leku

- Lekarz podejmie decyzję w sprawie tego, jaką ilość leku Thorinane powinien przyjmować pacjent. Ilość ta jest uzależniona od przyczyny stosowania leku.
- W przypadku chorób nerek pacjent może otrzymać mniejszą ilość leku Thorinane.

1. Leczenie zakrzepów występujących we krwi pacjenta

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 150 j.m. (1,5 mg) na każdy kilogram masy ciała raz dziennie lub 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

3. Zapobieganie tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących sytuacjach:

❖ *Zabieg chirurgiczny lub okres ograniczonych możliwości poruszania się z powodu choroby*

- Dawka jest uzależniona od ryzyka powstawania zakrzepu u danego pacjenta. Pacjent będzie otrzymywał lek Thorinane w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego pierwsze wstrzyknięcie zazwyczaj wykonuje się 2 godziny lub 12 godzin przed zabiegiem.
- Jeżeli pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się z powodu choroby, wówczas zazwyczaj otrzymuje on lek Thorinane w dawce 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

❖ *Po zawale mięśnia sercowego*

Lek Thorinane można stosować w dwóch różnych typach zawału serca: zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawale serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Podawana ilość leku Thorinane będzie uzależniona od wieku pacjenta oraz od typu zawału serca, który wystąpił u pacjenta.

Zawał serca typu NSTEMI:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał serca typu STEMI u osób w wieku poniżej 75 lat:

- Początkowa dawka leku THORINANE, wynosząca 3000 j.m. (30 mg) zostanie podana we wstrzyknięciu dożylnym.
- Jednocześnie lek Thorinane zostanie także podany we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał mięśnia sercowego typu STEMI u osób w wieku 75 lat lub starszej:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 75 j.m. (0,75 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Maksymalna ilość leku Thorinane w pierwszych dwóch dawkach wynosi 7500 j.m. (75 mg).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Pacjenci poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (tzw. PCI):

W zależności od tego, kiedy podano ostatnią dawkę leku Thorinane, lekarz może podjąć decyzję o podaniu dodatkowej dawki leku Thorinane przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. Lek zostanie wówczas podany we wstrzyknięciu dożylnym.

3. Zapobieganie tworzeniu się skrzepów krwi w rurkach dializatora
- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała.
 - Lek Thorinane wstrzykuje się do rurki odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) w chwili rozpoczęcia sesji dializy. Taka ilość zazwyczaj wystarcza na 4-godzinną sesję dializacyjną. Jednak w razie konieczności lekarz może podać pacjentowi dodatkową dawkę 50 j.m. do 100 j.m. (0,5 do 1 mg) na każdy kilogram masy ciała.

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo ściców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.



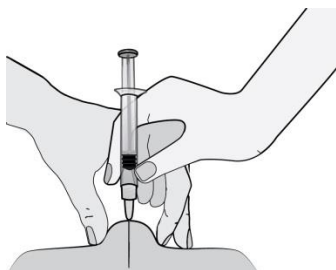
Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z

jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.
- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sinica, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

- *Zmiana leku Thorinane na leki rozrzedzające krew zwane antagonistami witaminy K (np. warfarynę)*
Lekarz zaleci pacjentowi badania krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane.
- *Zmiana leków rozrzedzających krew zwanych antagonistami witaminy K (np. warfaryny) na lek Thorinane*

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz zaleci pacjentowi badanie krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Thorinane.

- *Zmiana leku Thorinane na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe*
Należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego 0–2 godziny przed zaplanowanym czasem wykonania następnego wstrzyknięcia; a następnie należy normalnie kontynuować przyjmowanie leku.
- *Zmiana leczenia bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym na lek Thorinane*
Należy przerwać przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego. Leczenie lekiem Thorinane można rozpocząć dopiero po upływie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Thorinane u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thorinane

Jeżeli pacjent uzna, że zastosował zbyt dużą lub zbyt małą dawkę leku Thorinane, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, nawet jeśli nie występują oznaki jakichkolwiek problemów. W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia leku Thorinane przez dziecko, należy niezwłocznie zgłosić się do szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie zastosowania leku Thorinane

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Prowadzenie dzienniczka pomaga w upewnieniu się, czy nie pominięto dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Thorinane

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ważne jest, aby kontynuować wykonywanie wstrzyknięć leku Thorinane do czasu aż lekarz zaleci ich przerwanie. W przypadku przerwania leczenia może utworzyć się zakrzep krwi, który może być bardzo niebezpieczny.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak inne podobne leki (stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Thorinane może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą stanowić zagrożenie dla życia. W niektórych przypadkach krwawienie może nie być od razu widoczne.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, a także w przypadku pojawienia się oznak nadmiernego krwawienia (nasilone osłabienie, męczliwość, bladość, zawroty głowy, bóle głowy lub niewyjaśnione poty), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może zdecydować o poddaniu pacjenta dokładniejszej obserwacji bądź o zmianie leku.

Należy przerwać stosowanie leku Thorinane i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia oznak ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk warg, jamy ustnej, gardła lub oczu).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek oznaki zablokowania naczynia krwionośnego przez zakrzep krwi, takie jak:
 - kurczowy ból, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota lub obrzęk w jednej z kończyn dolnych – są to objawy zakrzepicy żył głębokich
 - duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenie lub odkrztuszanie krwi – są to objawy zatorowości płucnej
- Jeśli u pacjenta wystąpi bolesna wysypka lub ciemnoczerwone plamy pod skórą, które nie ustępują po uciśnięciu.

Lekarz może zlecić badania krwi w celu oznaczenia liczby płytek krwi.

Zestawienie możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienie.
- Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- Większa niż zwykle skłonność do powstawania zasinień. Może to być spowodowane obniżeniem liczby płytek krwi.
- Różowe plamy na skórze. Zmiany te są bardziej prawdopodobne w miejscach wykonywania wstrzyknięć leku Thorinane.
- Wysypka skórna (pokrzywka).
- Swędząca, zaczerwieniona skóra.
- Zasinienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.
- Obniżona liczba krwinek czerwonych.
- Podwyższona liczba płytek krwi.
- Bóle głowy.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Nagły nasilony ból głowy. Może to być oznaka krwawienia do mózgu.
- Uczucie tkliwości i obrzęku w żołądku. Może to być oznaka krwawienia do żołądka.
- Duże, czerwone zmiany skórne o nieregularnym kształcie, z pęcherzami lub bez pęcherzy.
- Podrażnienie skóry (miejscowe podrażnienie).
- Pacjent może zauważyć zaczerwienienie skóry lub oczu oraz ciemniejsze zabarwienie moczu. Może to wskazywać na choroby wątroby.

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- Ciężka reakcja alergiczna. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: wysypkę, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Podwyższony poziom potasu we krwi. Jest to bardziej prawdopodobne u osób z chorobami nerek lub z cukrzycą. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Podwyższona liczba eozynofili we krwi. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Wypadanie włosów.
- Osteoporoza (stan, w którym kości są bardziej podatne na złamania) po długotrwałym stosowaniu leku.
- Mrowienie, drętwienie i osłabienie mięśni (zwłaszcza w dolnej części ciała) po wykonaniu nakłucia lędźwiowego lub znieczulenia podpajęczynówkowego.
- Utrata kontroli nad pęcherzem lub wypróżnieniami (stan, w którym pacjent nie jest w stanie kontrolować, kiedy ma udać się do toalety).

Stwardnienie lub guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w

ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thorinane

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie roztworu.

Ampułko-strzykawki leku Thorinane są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thorinane

- Substancją czynną jest enoksaparyna sodowa.
Jeden ml zawiera 100 mg enoksaparyny sodowej.
Każda ampulko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 4000 j.m. (40 mg) enoksaparyny sodowej.
- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Thorinane i co zawiera opakowanie

0,4 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Dostarczane w opakowaniach po 2 lub 10 ampulko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Techdon Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandia

Wytwórca

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771

Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thorinane 6 000 j.m. (60 mg)/0,6 ml roztwór do wstrzykiwa Enoksaparyna sodowa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane
3. Jak stosować lek Thorinane
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thorinane
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje

Thorinane zawiera substancję czynną o nazwie enoksaparyna sodowa, która jest heparyną drobnocząsteczkową (HDCz).

Lek Thorinane działa na dwa sposoby.

- 5) Zapobiega powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Pomaga to organizmowi rozpuszczać istniejące zakrzepy krwi, dzięki czemu nie są już szkodliwe.
- 6) Zapobiega formowaniu się nowych zakrzepów we krwi pacjenta.

Lek Thorinane można stosować w:

- Leczeniu zakrzepów już występujących we krwi pacjenta.
- Zapobieganiu tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących przypadkach:
 - Przed oraz po zabiegu chirurgicznym
 - W przebiegu ostrej choroby, gdy pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się
 - W niestabilnej dławicy piersiowej (stan, w którym do serca dostaje się niewystarczająca ilość krwi)
 - Po zawale mięśnia sercowego
- Zapobieganiu tworzenia się skrzepów w rurkach dializatora (używanego u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane

Kiedy nie stosować leku Thorinane

- Jeśli pacjent ma uczulenie na enoksaparynę sodową lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawami reakcji uczuleniowej mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na heparynę lub inne heparyny drobnocząsteczkowe, takie jak nadroparyna, tinzaparyna lub dalteparyna.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała poważny spadek liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (płytek krwi) – reakcję taką określa się jako małopłytkowość poheparynową – w okresie ostatnich 100 dni lub jeśli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko enoksaparynie.
- Jeśli u pacjenta występuje nasilone krwawienie lub stan medyczny związany z podwyższonym ryzykiem krwawienia (na przykład wrzody żołądka, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oka), w tym niedawno przebyty udar krwotoczny.
- Jeśli pacjent stosuje lek Thorinane w leczeniu zakrzepów krwi a planowane jest wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego bądź nakłucie lędźwiowe w ciągu 24 godzin.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leku Thorinane nie należy stosować zamiennie z innymi lekami należącym do grupy heparyn drobnocząsteczkowych. Wynika to z faktu, iż nie są one dokładnie takie same, różnią się aktywnością oraz instrukcją stosowania.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Thorinane należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała duży spadek liczby płytek krwi
- u pacjenta planowane jest znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe (patrz „Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające”): należy uwzględnić odpowiedni odstęp czasu między zastosowaniem leku Thorinane a tą procedurą
- pacjentowi wszczepiono zastawkę serca
- pacjent ma zapalenie wsierdzia (zakażenie błony wyściełającej od wewnątrz serce)
- pacjent miał lub ma wrzody żołądka
- pacjent niedawno przeżył udar mózgu
- pacjent ma nadciśnienie tętnicze
- pacjent ma cukrzycę lub występują u niego problemy dotyczące naczyń krwionośnych w oku spowodowane przez cukrzycę (tak zwana retinopatia cukrzycowa)
- pacjent niedawno przeżył zabieg chirurgiczny oka lub mózgu
- pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), a zwłaszcza jeśli jest w wieku powyżej 75 lat
- u pacjenta występują choroby nerek
- u pacjenta występują choroby wątroby
- pacjent ma niedowagę lub nadwagę
- u pacjenta występuje podwyższone stężenie potasu we krwi (można to sprawdzić w badaniu laboratoryjnym krwi)
- pacjent aktualnie stosuje leki, które mogą powodować krwawienia (patrz poniższy punkt „Lek Thorinane a inne leki”)

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku oraz okresowo podczas jego stosowania u pacjenta może być wykonywane badanie krwi; ma ono na celu sprawdzenie liczby krwinek płytkowych odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (tzw. płytek krwi) oraz potasu we krwi pacjenta.

Lek Thorinane a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta

obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- Warfaryna – lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi
- Aspiryna (znana także jako kwas acetylosalicylowy lub ASA), kłopidogrel lub inne leki stosowane w celu zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi (patrz też punkt 3 „Zmiana leku przeciwzakrzepowego”)
- Wstrzyknięcia dekstranu – stosowanego jako preparat krwiozastępczy
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak lub inne leki określane jako niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosuje się w leczeniu bólu i obrzęku w zapaleniu stawów oraz w innych
- Prednizolon, deksametazon lub inne leki stosowane w leczeniu astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w innych schorzeniach
- Leki zwiększające stężenie potasu we krwi, takie jak sole potasu, leki moczopędne, niektóre leki stosowane w chorobach serca.

Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające

Jeśli u pacjenta zaplanowano nakłucie lędźwiowe lub zabieg chirurgiczny w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, należy poinformować lekarza, że pacjent stosuje lek Thorinane. Patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Thorinane”. Ponadto należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek problemów z kręgosłupem lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek wykonano operację kręgosłupa.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet w ciąży i z mechaniczną zastawką serca może występować podwyższone ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz powinien omówić z pacjentką te kwestie.

Kobiety, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią, powinny zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Thorinane nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaleca się, aby lekarz dokumentował nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu.

Lek Thorinane zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Thorinane

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku

- Zazwyczaj lek Thorinane będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Wynika to z faktu, iż wymaga on podawania we wstrzyknięciach.
- Po powrocie do domu może wystąpić konieczność dalszego stosowania leku Thorinane przez pacjenta oraz jego samodzielnego podawania (patrz instrukcja podawania leku przedstawiona poniżej).
- Lek Thorinane zazwyczaj podaje się we wstrzyknięciach podskórnych.
- Lek Thorinane może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym po wystąpieniu określonych typów zawału serca lub po operacjach.

- Lek Thorinane może być wprowadzany do rurki dializacyjnej odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) na początku sesji dializy.

Leku Thorinane nie wolno podawać we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ilość podawanego leku

- Lekarz podejmie decyzję w sprawie tego, jaką ilość leku Thorinane powinien przyjmować pacjent. Ilość ta jest uzależniona od przyczyny stosowania leku.
- W przypadku chorób nerek pacjent może otrzymać mniejszą ilość leku Thorinane.

1. Leczenie zakrzepów występujących we krwi pacjenta

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 150 j.m. (1,5 mg) na każdy kilogram masy ciała raz dziennie lub 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

4. Zapobieganie tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących sytuacjach:

❖ *Zabieg chirurgiczny lub okres ograniczonych możliwości poruszania się z powodu choroby*

- Dawka jest uzależniona od ryzyka powstawania zakrzepu u danego pacjenta. Pacjent będzie otrzymywał lek Thorinane w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego pierwsze wstrzyknięcie zazwyczaj wykonuje się 2 godziny lub 12 godzin przed zabiegiem.
- Jeżeli pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się z powodu choroby, wówczas zazwyczaj otrzymuje on lek Thorinane w dawce 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

❖ *Po zawale mięśnia sercowego*

Lek Thorinane można stosować w dwóch różnych typach zawału serca: zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawale serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Podawana ilość leku Thorinane będzie uzależniona od wieku pacjenta oraz od typu zawału serca, który wystąpił u pacjenta.

Zawał serca typu NSTEMI:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał serca typu STEMI u osób w wieku poniżej 75 lat:

- Początkowa dawka leku THORINANE, wynosząca 3000 j.m. (30 mg) zostanie podana we wstrzyknięciu dożylnym.
- Jednocześnie lek Thorinane zostanie także podany we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał mięśnia sercowego typu STEMI u osób w wieku 75 lat lub starszej:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 75 j.m. (0,75 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Maksymalna ilość leku Thorinane w pierwszych dwóch dawkach wynosi 7500 j.m. (75 mg).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Pacjenci poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (tzw. PCI):

W zależności od tego, kiedy podano ostatnią dawkę leku Thorinane, lekarz może podjąć decyzję o podaniu dodatkowej dawki leku Thorinane przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. Lek zostanie wówczas podany we wstrzyknięciu dożylnym.

3. Zapobieganie tworzeniu się skrzepów krwi w rurkach dializatora
- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała.
 - Lek Thorinane wstrzykuje się do rurki odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) w chwili rozpoczęcia sesji dializy. Taka ilość zazwyczaj wystarcza na 4-godzinną sesję dializacyjną. Jednak w razie konieczności lekarz może podać pacjentowi dodatkową dawkę 50 j.m. do 100 j.m. (0,5 do 1 mg) na każdy kilogram masy ciała.

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, ścżenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo ściców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.



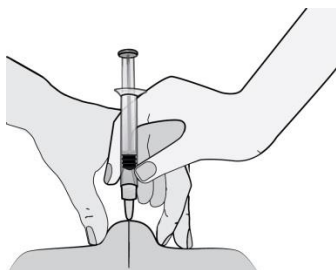
Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z

jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.
- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania śluz, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

- *Zmiana leku Thorinane na leki rozrzedzające krew zwane antagonistami witaminy K (np. warfarynę)*
Lekarz zaleci pacjentowi badania krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane.
- *Zmiana leków rozrzedzających krew zwanych antagonistami witaminy K (np. warfaryny) na lek Thorinane*

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz zaleci pacjentowi badanie krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Thorinane.

- *Zmiana leku Thorinane na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe*
Należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego 0–2 godziny przed zaplanowanym czasem wykonania następnego wstrzyknięcia; a następnie należy normalnie kontynuować przyjmowanie leku.
- *Zmiana leczenia bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym na lek Thorinane*
Należy przerwać przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego. Leczenie lekiem Thorinane można rozpocząć dopiero po upływie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Thorinane u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thorinane

Jeżeli pacjent uzna, że zastosował zbyt dużą lub zbyt małą dawkę leku Thorinane, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, nawet jeśli nie występują oznaki jakichkolwiek problemów. W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia leku Thorinane przez dziecko, należy niezwłocznie zgłosić się do szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie zastosowania leku Thorinane

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Prowadzenie dzienniczka pomaga w upewnieniu się, czy nie pominięto dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Thorinane

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ważne jest, aby kontynuować wykonywanie wstrzyknięć leku Thorinane do czasu aż lekarz zaleci ich przerwanie. W przypadku przerwania leczenia może utworzyć się zakrzep krwi, który może być bardzo niebezpieczny.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak inne podobne leki (stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Thorinane może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą stanowić zagrożenie dla życia. W niektórych przypadkach krwawienie może nie być od razu widoczne.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, a także w przypadku pojawienia się oznak nadmiernego krwawienia (nasilone osłabienie, męczliwość, bladość, zawroty głowy, bóle głowy lub niewyjaśnione poty), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może zdecydować o poddaniu pacjenta dokładniejszej obserwacji bądź o zmianie leku.

Należy przerwać stosowanie leku Thorinane i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia oznak ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk warg, jamy ustnej, gardła lub oczu).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek oznaki zablokowania naczynia krwionośnego przez zakrzep krwi, takie jak:
 - kurczowy ból, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota lub obrzęk w jednej z kończyn dolnych – są to objawy zakrzepicy żył głębokich
 - duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenie lub odkrztuszanie krwi – są to objawy zatorowości płucnej
- Jeśli u pacjenta wystąpi bolesna wysypka lub ciemnoczerwone plamy pod skórą, które nie ustępują po uciśnięciu.

Lekarz może zlecić badania krwi w celu oznaczenia liczby płytek krwi.

Zestawienie możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienie.
- Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- Większa niż zwykle skłonność do powstawania zasinień. Może to być spowodowane obniżeniem liczby płytek krwi.
- Różowe plamy na skórze. Zmiany te są bardziej prawdopodobne w miejscach wykonywania wstrzyknięć leku Thorinane.
- Wysypka skórna (pokrzywka).
- Swędząca, zaczerwieniona skóra.
- Zasinienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.
- Obniżona liczba krwinek czerwonych.
- Podwyższona liczba płytek krwi.
- Bóle głowy.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Nagły nasilony ból głowy. Może to być oznaka krwawienia do mózgu.
- Uczucie tkliwości i obrzęku w żołądku. Może to być oznaka krwawienia do żołądka.
- Duże, czerwone zmiany skórne o nieregularnym kształcie, z pęcherzami lub bez pęcherzy.
- Podrażnienie skóry (miejscowe podrażnienie).
- Pacjent może zauważyć zaczerwienienie skóry lub oczu oraz ciemniejsze zabarwienie moczu. Może to wskazywać na choroby wątroby.

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- Ciężka reakcja alergiczna. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: wysypkę, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Podwyższony poziom potasu we krwi. Jest to bardziej prawdopodobne u osób z chorobami nerek lub z cukrzycą. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Podwyższona liczba eozynofili we krwi. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Wypadanie włosów.
- Osteoporoza (stan, w którym kości są bardziej podatne na złamania) po długotrwałym stosowaniu leku.
- Mrowienie, drętwienie i osłabienie mięśni (zwłaszcza w dolnej części ciała) po wykonaniu nakłucia łędźwiowego lub znieczulenia podpajęczynówkowego.
- Utrata kontroli nad pęcherzem lub wypróżnieniami (stan, w którym pacjent nie jest w stanie kontrolować, kiedy ma udać się do toalety).
- Stwardnienie lub guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w

ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thorinane

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie roztworu.

Ampułko-strzykawki leku Thorinane są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thorinane

- Substancją czynną jest enoksaparyna sodowa.
Jeden ml zawiera 100 mg enoksaparyny sodowej.
Każda ampulko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 6000 j.m. (60 mg) enoksaparyny sodowej.
- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Thorinane i co zawiera opakowanie

0,6 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Dostarczane w opakowaniach po 2 lub 10 ampulko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Techdon Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandia

Wytwórca

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771

Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thorinane 8 000 j.m. (80 mg)/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań Enoksaparyna sodowa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane
3. Jak stosować lek Thorinane
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thorinane
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje

Thorinane zawiera substancję czynną o nazwie enoksaparyna sodowa, która jest heparyną drobnocząsteczkową (HDCz).

Lek Thorinane działa na dwa sposoby.

- 7) Zapobiega powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Pomaga to organizmowi rozpuszczać istniejące zakrzepy krwi, dzięki czemu nie są już szkodliwe.
- 8) Zapobiega formowaniu się nowych zakrzepów we krwi pacjenta.

Lek Thorinane można stosować w:

- Leczeniu zakrzepów już występujących we krwi pacjenta.
- Zapobieganiu tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących przypadkach:
 - Przed oraz po zabiegu chirurgicznym
 - W przebiegu ostrej choroby, gdy pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się
 - W niestabilnej dławicy piersiowej (stan, w którym do serca dostaje się niewystarczająca ilość krwi)
 - Po zawale mięśnia sercowego
- Zapobieganiu tworzenia się skrzepów w rurkach dializatora (używanego u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane

Kiedy nie stosować leku Thorinane

- Jeśli pacjent ma uczulenie na enoksaparynę sodową lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawami reakcji uczuleniowej mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na heparynę lub inne heparyny drobnocząsteczkowe, takie jak nadroparyna, tinzaparyna lub dalteparyna.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała poważny spadek liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (płytek krwi) – reakcję taką określa się jako małopłytkowość poheparynową – w okresie ostatnich 100 dni lub jeśli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko enoksaparynie.
- Jeśli u pacjenta występuje nasilone krwawienie lub stan medyczny związany z podwyższonym ryzykiem krwawienia (na przykład wrzody żołądka, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oka), w tym niedawno przebyty udar krwotoczny.
- Jeśli pacjent stosuje lek Thorinane w leczeniu zakrzepów krwi a planowane jest wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego bądź nakłucie lędźwiowe w ciągu 24 godzin.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leku Thorinane nie należy stosować zamiennie z innymi lekami należącym do grupy heparyn drobnocząsteczkowych. Wynika to z faktu, iż nie są one dokładnie takie same, różnią się aktywnością oraz instrukcją stosowania.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Thorinane należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała duży spadek liczby płytek krwi
- u pacjenta planowane jest znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe (patrz „Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające”): należy uwzględnić odpowiedni odstęp czasu między zastosowaniem leku Thorinane a tą procedurą
- pacjentowi wszczepiono zastawkę serca
- pacjent ma zapalenie wsierdzia (zakażenie błony wyściełającej od wewnątrz serce)
- pacjent miał lub ma wrzody żołądka
- pacjent niedawno przeżył udar mózgu
- pacjent ma nadciśnienie tętnicze
- pacjent ma cukrzycę lub występują u niego problemy dotyczące naczyń krwionośnych w oku spowodowane przez cukrzycę (tak zwana retinopatia cukrzycowa)
- pacjent niedawno przeżył zabieg chirurgiczny oka lub mózgu
- pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), a zwłaszcza jeśli jest w wieku powyżej 75 lat
- u pacjenta występują choroby nerek
- u pacjenta występują choroby wątroby
- pacjent ma niedowagę lub nadwagę
- u pacjenta występuje podwyższone stężenie potasu we krwi (można to sprawdzić w badaniu laboratoryjnym krwi)
- pacjent aktualnie stosuje leki, które mogą powodować krwawienia (patrz poniższy punkt „Lek Thorinane a inne leki”)

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku oraz okresowo podczas jego stosowania u pacjenta może być wykonywane badanie krwi; ma ono na celu sprawdzenie liczby krwinek płytkowych odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (tzw. płytek krwi) oraz potasu we krwi pacjenta.

Lek Thorinane a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta

obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- Warfaryna – lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi
- Aspiryna (znana także jako kwas acetylosalicylowy lub ASA), kłopidogrel lub inne leki stosowane w celu zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi (patrz też punkt 3 „Zmiana leku przeciwzakrzepowego”)
- Wstrzyknięcia dekstranu – stosowanego jako preparat krwiozastępczy
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak lub inne leki określane jako niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosuje się w leczeniu bólu i obrzęku w zapaleniu stawów oraz w innych
- Prednizolon, deksametazon lub inne leki stosowane w leczeniu astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w innych schorzeniach
- Leki zwiększające stężenie potasu we krwi, takie jak sole potasu, leki moczopędne, niektóre leki stosowane w chorobach serca.

Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające

Jeśli u pacjenta zaplanowano nakłucie lędźwiowe lub zabieg chirurgiczny w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, należy poinformować lekarza, że pacjent stosuje lek Thorinane. Patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Thorinane”. Ponadto należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek problemów z kręgosłupem lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek wykonano operację kręgosłupa.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet w ciąży i z mechaniczną zastawką serca może występować podwyższone ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz powinien omówić z pacjentką tę kwestię.

Kobiety, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią, powinny zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Thorinane nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaleca się, aby lekarz dokumentował nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu.

Lek Thorinane zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Thorinane

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku

- Zazwyczaj lek Thorinane będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Wynika to z faktu, iż wymaga on podawania we wstrzyknięciach.
- Po powrocie do domu może wystąpić konieczność dalszego stosowania leku Thorinane przez pacjenta oraz jego samodzielnego podawania (patrz instrukcja podawania leku przedstawiona poniżej).
- Lek Thorinane zazwyczaj podaje się we wstrzyknięciach podskórnych.
- Lek Thorinane może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym po wystąpieniu określonych typów zawału serca lub po operacjach.

- Lek Thorinane może być wprowadzany do rurki dializacyjnej odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) na początku sesji dializy.

Leku Thorinane nie wolno podawać we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ilość podawanego leku

- Lekarz podejmie decyzję w sprawie tego, jaką ilość leku Thorinane powinien przyjmować pacjent. Ilość ta jest uzależniona od przyczyny stosowania leku.
- W przypadku chorób nerek pacjent może otrzymać mniejszą ilość leku Thorinane.

1. Leczenie zakrzepów występujących we krwi pacjenta

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 150 j.m. (1,5 mg) na każdy kilogram masy ciała raz dziennie lub 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

5. Zapobieganie tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących sytuacjach

❖ Zabieg chirurgiczny lub okres ograniczonych możliwości poruszania się z powodu choroby

- Dawka jest uzależniona od ryzyka powstawania zakrzepu u danego pacjenta. Pacjent będzie otrzymywał lek Thorinane w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego pierwsze wstrzyknięcie zazwyczaj wykonuje się 2 godziny lub 12 godzin przed zabiegiem.
- Jeżeli pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się z powodu choroby, wówczas zazwyczaj otrzymuje on lek Thorinane w dawce 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

❖ Po zawale mięśnia sercowego

Lek Thorinane można stosować w dwóch różnych typach zawału serca: zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawale serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Podawana ilość leku Thorinane będzie uzależniona od wieku pacjenta oraz od typu zawału serca, który wystąpił u pacjenta.

Zawał serca typu NSTEMI:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał serca typu STEMI u osób w wieku poniżej 75 lat:

- Początkowa dawka leku THORINANE, wynosząca 3000 j.m. (30 mg) zostanie podana we wstrzyknięciu dożylnym.
- Jednocześnie lek Thorinane zostanie także podany we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał mięśnia sercowego typu STEMI u osób w wieku 75 lat lub starszej:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 75 j.m. (0,75 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Maksymalna ilość leku Thorinane w pierwszych dwóch dawkach wynosi 7500 j.m. (75 mg).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Pacjenci poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (tzw. PCI):

W zależności od tego, kiedy podano ostatnią dawkę leku Thorinane, lekarz może podjąć decyzję o podaniu dodatkowej dawki leku Thorinane przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. Lek zostanie wówczas podany we wstrzyknięciu dożylnym.

3. Zapobieganie tworzeniu się skrzepów krwi w rurkach dializatora
- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała.
 - Lek Thorinane wstrzykuje się do rurki odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) w chwili rozpoczęcia sesji dializy. Taka ilość zazwyczaj wystarcza na 4-godzinną sesję dializacyjną. Jednak w razie konieczności lekarz może podać pacjentowi dodatkową dawkę 50 j.m. do 100 j.m. (0,5 do 1 mg) na każdy kilogram masy ciała.

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo ściców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.



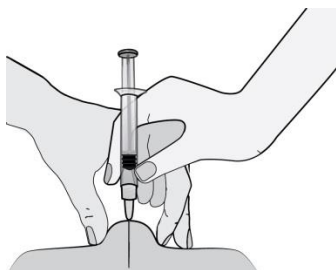
Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z

jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.
- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sinica, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

- Zmiana leku Thorinane na leki rozrzedzające krew zwane antagonistami witaminy K (np. warfarynę)
Lekarz zaleci pacjentowi badania krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane.
- Zmiana leków rozrzedzających krew zwanych antagonistami witaminy K (np. warfaryny) na lek Thorinane

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz zaleci pacjentowi badanie krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Thorinane.

- *Zmiana leku Thorinane na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe*
Należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego 0–2 godziny przed zaplanowanym czasem wykonania następnego wstrzyknięcia; a następnie należy normalnie kontynuować przyjmowanie leku.
- *Zmiana leczenia bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym na lek Thorinane*
Należy przerwać przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego. Leczenie lekiem Thorinane można rozpocząć dopiero po upływie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Thorinane u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thorinane

Jeżeli pacjent uzna, że zastosował zbyt dużą lub zbyt małą dawkę leku Thorinane, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, nawet jeśli nie występują oznaki jakichkolwiek problemów. W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia leku Thorinane przez dziecko, należy niezwłocznie zgłosić się do szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie zastosowania leku Thorinane

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Prowadzenie dzienniczka pomaga w upewnieniu się, czy nie pominięto dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Thorinane

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ważne jest, aby kontynuować wykonywanie wstrzyknięć leku Thorinane do czasu aż lekarz zaleci ich przerwanie. W przypadku przerwania leczenia może utworzyć się zakrzep krwi, który może być bardzo niebezpieczny.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak inne podobne leki (stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Thorinane może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą stanowić zagrożenie dla życia. W niektórych przypadkach krwawienie może nie być od razu widoczne.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, a także w przypadku pojawienia się oznak nadmiernego krwawienia (nasilone osłabienie, męczliwość, bladość, zawroty głowy, bóle głowy lub niewyjaśnione poty), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może zdecydować o poddaniu pacjenta dokładniejszej obserwacji bądź o zmianie leku.

Należy przerwać stosowanie leku Thorinane i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia oznak ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk warg, jamy ustnej, gardła lub oczu).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek oznaki zablokowania naczynia krwionośnego przez zakrzep krwi, takie jak:
 - kurczowy ból, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota lub obrzęk w jednej z kończyn dolnych – są to objawy zakrzepicy żył głębokich
 - duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenie lub odkrztuszanie krwi – są to objawy zatorowości płucnej
- Jeśli u pacjenta wystąpi bolesna wysypka lub ciemnoczerwone plamy pod skórą, które nie ustępują po uciśnięciu.

Lekarz może zlecić badania krwi w celu oznaczenia liczby płytek krwi.

Zestawienie możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienie.
- Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- Większa niż zwykle skłonność do powstawania zasinień. Może to być spowodowane obniżeniem liczby płytek krwi.
- Różowe plamy na skórze. Zmiany te są bardziej prawdopodobne w miejscach wykonywania wstrzyknięć leku Thorinane.
- Wysypka skórna (pokrzywka).
- Swędząca, zaczerwieniona skóra.
- Zasinienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.
- Obniżona liczba krwinek czerwonych.
- Podwyższona liczba płytek krwi.
- Bóle głowy.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Nagły nasilony ból głowy. Może to być oznaka krwawienia do mózgu.
- Uczucie tkliwości i obrzęku w żołądku. Może to być oznaka krwawienia do żołądka.
- Duże, czerwone zmiany skórne o nieregularnym kształcie, z pęcherzami lub bez pęcherzy.
- Podrażnienie skóry (miejscowe podrażnienie).
- Pacjent może zauważyć zaczerwienienie skóry lub oczu oraz ciemniejsze zabarwienie moczu. Może to wskazywać na choroby wątroby.

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- Ciężka reakcja alergiczna. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: wysypkę, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Podwyższony poziom potasu we krwi. Jest to bardziej prawdopodobne u osób z chorobami nerek lub z cukrzycą. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Podwyższona liczba eozynofili we krwi. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Wypadanie włosów.
- Osteoporoza (stan, w którym kości są bardziej podatne na złamania) po długotrwałym stosowaniu leku.
- Mrowienie, drętwienie i osłabienie mięśni (zwłaszcza w dolnej części ciała) po wykonaniu nakłucia lędźwiowego lub znieczulenia podpajęczynówkowego.
- Utrata kontroli nad pęcherzem lub wypróżnieniami (stan, w którym pacjent nie jest w stanie kontrolować, kiedy ma udać się do toalety).
- Stwardnienie lub guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w

ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thorinane

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie roztworu.

Ampułko-strzykawki leku Thorinane są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thorinane

- Substancją czynną jest enoksaparyna sodowa.
Jeden ml zawiera 100 mg enoksaparyny sodowej.
Każda ampulko-strzykawka o pojemności 0,8 ml zawiera 8000 j.m. (80 mg) enoksaparyny sodowej.
- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Thorinane i co zawiera opakowanie

0,8 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Dostarczane w opakowaniach po 2 lub 10 ampulko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Techadon Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandia

Wytwórca

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,

Athens, Attiki 15771
Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thorinane 10 000 j.m. (100 mg)/1,0 ml roztwór do wstrzykiwań Enoksaparyna sodowa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane
3. Jak stosować lek Thorinane
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thorinane
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thorinane i w jakim celu się go stosuje

Thorinane zawiera substancję czynną o nazwie enoksaparyna sodowa, która jest heparyną drobnocząsteczkową (HDCz).

Lek Thorinane działa na dwa sposoby.

- 9) Zapobiega powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Pomaga to organizmowi rozpuszczać istniejące zakrzepy krwi, dzięki czemu nie są już szkodliwe.
- 10) Zapobiega formowaniu się nowych zakrzepów we krwi pacjenta.

Lek Thorinane można stosować w:

- Leczeniu zakrzepów już występujących we krwi pacjenta.
- Zapobieganiu tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących przypadkach:
 - Przed oraz po zabiegu chirurgicznym
 - W przebiegu ostrej choroby, gdy pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się
 - W niestabilnej dławicy piersiowej (stan, w którym do serca dostaje się niewystarczająca ilość krwi)
 - Po zawale mięśnia sercowego
- Zapobieganiu tworzenia się skrzepów w rurkach dializatora (używanego u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thorinane

Kiedy nie stosować leku Thorinane

- Jeśli pacjent ma uczulenie na enoksaparynę sodową lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawami reakcji uczuleniowej mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na heparynę lub inne heparyny drobnocząsteczkowe, takie jak nadroparyna, tinzaparyna lub dalteparyna.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała poważny spadek liczby krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (płytek krwi) – reakcję taką określa się jako małopłytkowość poheparynową – w okresie ostatnich 100 dni lub jeśli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko enoksaparynie.
- Jeśli u pacjenta występuje nasilone krwawienie lub stan medyczny związany z podwyższonym ryzykiem krwawienia (na przykład wrzody żołądka, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oka), w tym niedawno przebyty udar krwotoczny.
- Jeśli pacjent stosuje lek Thorinane w leczeniu zakrzepów krwi a planowane jest wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego bądź nakłucie lędźwiowe w ciągu 24 godzin.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leku Thorinane nie należy stosować zamiennie z innymi lekami należącymi do grupy heparyn drobnocząsteczkowych. Wynika to z faktu, iż nie są one dokładnie takie same, różnią się aktywnością oraz instrukcją stosowania.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Thorinane należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono reakcję na heparynę, która spowodowała duży spadek liczby płytek krwi
- u pacjenta planowane jest znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe (patrz „Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające”): należy uwzględnić odpowiedni odstęp czasu między zastosowaniem leku Thorinane a tą procedurą
- pacjentowi wszczepiono zastawkę serca
- pacjent ma zapalenie wsierdzia (zakażenie błony wyściełającej od wewnątrz serce)
- pacjent miał lub ma wrzody żołądka
- pacjent niedawno przeżył udar mózgu
- pacjent ma nadciśnienie tętnicze
- pacjent ma cukrzycę lub występują u niego problemy dotyczące naczyń krwionośnych w oku spowodowane przez cukrzycę (tak zwana retinopatia cukrzycowa)
- pacjent niedawno przeżył zabieg chirurgiczny oka lub mózgu
- pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), a zwłaszcza jeśli jest w wieku powyżej 75 lat
- u pacjenta występują choroby nerek
- u pacjenta występują choroby wątroby
- pacjent ma niedowagę lub nadwagę
- u pacjenta występuje podwyższone stężenie potasu we krwi (można to sprawdzić w badaniu laboratoryjnym krwi)
- pacjent aktualnie stosuje leki, które mogą powodować krwawienia (patrz poniższy punkt „Lek Thorinane a inne leki”)

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku oraz okresowo podczas jego stosowania u pacjenta może być wykonywane badanie krwi; ma ono na celu sprawdzenie liczby krwinek płytkowych odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (tzw. płytek krwi) oraz potasu we krwi pacjenta.

Lek Thorinane a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta

obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- Warfaryna – lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi
- Aspiryna (znana także jako kwas acetylosalicylowy lub ASA), kłopidogrel lub inne leki stosowane w celu zapobiegania tworzenia się zakrzepów krwi (patrz też punkt 3 „Zmiana leku przeciwzakrzepowego”)
- Wstrzyknięcia dekstranu – stosowanego jako preparat krwiozastępczy
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak lub inne leki określane jako niesteroidowe leki przeciwzapalne, które stosuje się w leczeniu bólu i obrzęku w zapaleniu stawów oraz w innych
- Prednizolon, deksametazon lub inne leki stosowane w leczeniu astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w innych schorzeniach
- Leki zwiększające stężenie potasu we krwi, takie jak sole potasu, leki moczopędne, niektóre leki stosowane w chorobach serca.

Zabiegi chirurgiczne i środki znieczulające

Jeśli u pacjenta zaplanowano nakłucie lędźwiowe lub zabieg chirurgiczny w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym, należy poinformować lekarza, że pacjent stosuje lek Thorinane. Patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Thorinane”. Ponadto należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek problemów z kręgosłupem lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek wykonano operację kręgosłupa.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet w ciąży i z mechaniczną zastawką serca może występować podwyższone ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz powinien omówić z pacjentką tę kwestię.

Kobiety, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią, powinny zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Thorinane nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zaleca się, aby lekarz dokumentował nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu.

Lek Thorinane zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Thorinane

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku

- Zazwyczaj lek Thorinane będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. Wynika to z faktu, iż wymaga on podawania we wstrzyknięciach.
- Po powrocie do domu może wystąpić konieczność dalszego stosowania leku Thorinane przez pacjenta oraz jego samodzielnego podawania (patrz instrukcja podawania leku przedstawiona poniżej).
- Lek Thorinane zazwyczaj podaje się we wstrzyknięciach podskórnych.
- Lek Thorinane może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym po wystąpieniu określonych typów zawału serca lub po operacjach.

- Lek Thorinane może być wprowadzany do rurki dializacyjnej odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) na początku sesji dializy.

Leku Thorinane nie wolno podawać we wstrzyknięciu domięśniowym.

Ilość podawanego leku

- Lekarz podejmie decyzję w sprawie tego, jaką ilość leku Thorinane powinien przyjmować pacjent. Ilość ta jest uzależniona od przyczyny stosowania leku.
- W przypadku chorób nerek pacjent może otrzymać mniejszą ilość leku Thorinane.

1. Leczenie zakrzepów występujących we krwi pacjenta

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 150 j.m. (1,5 mg) na każdy kilogram masy ciała raz dziennie lub 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

6. Zapobieganie tworzenia się zakrzepów we krwi pacjenta w następujących sytuacjach:

❖ *Zabieg chirurgiczny lub okres ograniczonych możliwości poruszania się z powodu choroby*

- Dawka jest uzależniona od ryzyka powstawania zakrzepu u danego pacjenta. Pacjent będzie otrzymywał lek Thorinane w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego pierwsze wstrzyknięcie zazwyczaj wykonuje się 2 godziny lub 12 godzin przed zabiegiem.
- Jeżeli pacjent ma ograniczone możliwości poruszania się z powodu choroby, wówczas zazwyczaj otrzymuje on lek Thorinane w dawce 4000 j.m. (40 mg) każdego dnia.
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

❖ *Po zawałe mięśnia sercowego*

Lek Thorinane można stosować w dwóch różnych typach zawału serca: zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawałe serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Podawana ilość leku Thorinane będzie uzależniona od wieku pacjenta oraz od typu zawału serca, który wystąpił u pacjenta.

Zawał serca typu NSTEMI:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał serca typu STEMI u osób w wieku poniżej 75 lat:

- Początkowa dawka leku THORINANE, wynosząca 3000 j.m. (30 mg) zostanie podana we wstrzyknięciu dożylnym.
- Jednocześnie lek Thorinane zostanie także podany we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Zazwyczaj lekarz zaleci pacjentowi przyjmowanie również aspiryny (kwasu acetylosalicylowego).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Zawał mięśnia sercowego typu STEMI u osób w wieku 75 lat lub starszej:

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 75 j.m. (0,75 mg) na każdy kilogram masy ciała co 12 godzin.
- Maksymalna ilość leku Thorinane w pierwszych dwóch dawkach wynosi 7500 j.m. (75 mg).
- Lekarz zdecyduje, jak długo pacjent powinien otrzymywać lek Thorinane.

Pacjenci poddawani zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (tzw. PCI):

W zależności od tego, kiedy podano ostatnią dawkę leku Thorinane, lekarz może podjąć decyzję o podaniu dodatkowej dawki leku Thorinane przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. Lek zostanie wówczas podany we wstrzyknięciu dożylnym.

3. Zapobieganie tworzeniu się skrzepów krwi w rurkach dializatora
- Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 j.m. (1 mg) na każdy kilogram masy ciała.
 - Lek Thorinane wstrzykuje się do rurki odprowadzającej krew z organizmu (do tzw. linii tętniczej) w chwili rozpoczęcia sesji dializy. Taka ilość zazwyczaj wystarcza na 4-godzinną sesję dializacyjną. Jednak w razie konieczności lekarz może podać pacjentowi dodatkową dawkę 50 j.m. do 100 j.m. (0,5 do 1 mg) na każdy kilogram masy ciała.

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Thorinane przez pacjenta

Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli nie jest się pewnym, co należy zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem sobie leku Thorinane

- Sprawdzić termin ważności leku. Nie należy go używać, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić, czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, śaczenia lub utrzymywania się bólesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiegokolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania sobie leku Thorinane

- 1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
- 2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
- 3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo ściców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

- 4) Ostrożnie zdjąć nasadkę z ampułko-strzykawki. Wyrzucić nasadkę. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.



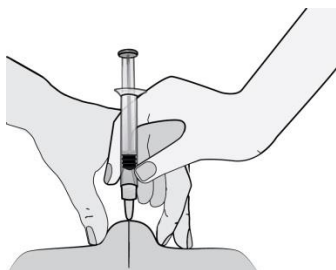
Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu nasadki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z

jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

- 5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o **trzymaniu fałdu skórniego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.**

- 6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90°). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórniego.



- 7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórniego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.
- 8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.



Aby uniknąć powstawania sinica, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

- 9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę z rękawem ochronnym do dołączonego pojemnika na ostre odpady. Zamknąć szczelnie pokrywę pojemnika i umieścić pojemnik w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Wypełniony pojemnik należy przekazać lekarzowi lub pielęgniarce środowiskowej w celu utylizacji. Nie należy wyrzucać go do domowego pojemnika na odpady.

Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego

- *Zmiana leku Thorinane na leki rozrzedzające krew zwane antagonistami witaminy K (np. warfarynę)*
Lekarz zaleci pacjentowi badania krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane.
- *Zmiana leków rozrzedzających krew zwanych antagonistami witaminy K (np. warfaryny) na lek Thorinane*

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz zaleci pacjentowi badanie krwi w celu oznaczenia współczynnika INR oraz na tej podstawie poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Thorinane.

- *Zmiana leku Thorinane na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe*
Należy przerwać przyjmowanie leku Thorinane. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego 0–2 godziny przed zaplanowanym czasem wykonania następnego wstrzyknięcia; a następnie należy normalnie kontynuować przyjmowanie leku.
- *Zmiana leczenia bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym na lek Thorinane*
Należy przerwać przyjmowanie bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego. Leczenie lekiem Thorinane można rozpocząć dopiero po upływie 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki bezpośredniego doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Thorinane u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thorinane

Jeżeli pacjent uzna, że zastosował zbyt dużą lub zbyt małą dawkę leku Thorinane, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, nawet jeśli nie występują oznaki jakichkolwiek problemów. W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia leku Thorinane przez dziecko, należy niezwłocznie zgłosić się do szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie zastosowania leku Thorinane

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Prowadzenie dzienniczka pomaga w upewnieniu się, czy nie pominięto dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Thorinane

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ważne jest, aby kontynuować wykonywanie wstrzyknięć leku Thorinane do czasu aż lekarz zaleci ich przerwanie. W przypadku przerwania leczenia może utworzyć się zakrzep krwi, który może być bardzo niebezpieczny.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak inne podobne leki (stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Thorinane może powodować krwawienia, które potencjalnie mogą stanowić zagrożenie dla życia. W niektórych przypadkach krwawienie może nie być od razu widoczne.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, a także w przypadku pojawienia się oznak nadmiernego krwawienia (nasilone osłabienie, męczliwość, bladość, zawroty głowy, bóle głowy lub niewyjaśnione poty), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może zdecydować o poddaniu pacjenta dokładniejszej obserwacji bądź o zmianie leku.

Należy przerwać stosowanie leku Thorinane i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia oznak ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk warg, jamy ustnej, gardła lub oczu).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek oznaki zablokowania naczynia krwionośnego przez zakrzep krwi, takie jak:
 - kurczowy ból, zaczerwienienie, zwiększona ciepłota lub obrzęk w jednej z kończyn dolnych – są to objawy zakrzepicy żył głębokich
 - duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenie lub odkrztuszanie krwi – są to objawy zatorowości płucnej
- Jeśli u pacjenta wystąpi bolesna wysypka lub ciemnoczerwone plamy pod skórą, które nie ustępują po uciśnięciu.

Lekarz może zlecić badania krwi w celu oznaczenia liczby płytek krwi.

Zestawienie możliwych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienie.
- Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- Większa niż zwykle skłonność do powstawania zasinień. Może to być spowodowane obniżeniem liczby płytek krwi.
- Różowe plamy na skórze. Zmiany te są bardziej prawdopodobne w miejscach wykonywania wstrzyknięć leku Thorinane.
- Wysypka skórna (pokrzywka).
- Swędząca, zaczerwieniona skóra.
- Zasinienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.
- Obniżona liczba krwinek czerwonych.
- Podwyższona liczba płytek krwi.
- Bóle głowy.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- Nagły nasilony ból głowy. Może to być oznaka krwawienia do mózgu.
- Uczucie tkliwości i obrzęku w żołądku. Może to być oznaka krwawienia do żołądka.
- Duże, czerwone zmiany skórne o nieregularnym kształcie, z pęcherzami lub bez pęcherzy.
- Podrażnienie skóry (miejscowe podrażnienie).
- Pacjent może zauważyć zaczerwienienie skóry lub oczu oraz ciemniejsze zabarwienie moczu. Może to wskazywać na choroby wątroby.

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- Ciężka reakcja alergiczna. Objawy takiej reakcji mogą obejmować: wysypkę, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Podwyższony poziom potasu we krwi. Jest to bardziej prawdopodobne u osób z chorobami nerek lub z cukrzycą. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Podwyższona liczba eozynofili we krwi. Lekarz może to sprawdzić, wykonując badanie krwi.
- Wypadanie włosów.
- Osteoporoza (stan, w którym kości są bardziej podatne na złamania) po długotrwałym stosowaniu leku.
- Mrowienie, drętwienie i osłabienie mięśni (zwłaszcza w dolnej części ciała) po wykonaniu nakłucia lędźwiowego lub znieczulenia podpajęczynówkowego.
- Utrata kontroli nad pęcherzem lub wypróżnieniami (stan, w którym pacjent nie jest w stanie kontrolować, kiedy ma udać się do toalety).
- Stwardnienie lub guzek w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w

ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thorinane

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 8 godzin.

Nie stosować tego leku, jeżeli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie roztworu.

Ampułko-strzykawki leku Thorinane są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thorinane

- Substancją czynną jest enoksaparyna sodowa.
Jeden ml zawiera 100 mg enoksaparyny sodowej.
Każda ampulko-strzykawka o pojemności 1,0 ml zawiera 10 000 j.m. (100 mg) enoksaparyny sodowej.
- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Thorinane i co zawiera opakowanie

1,0 ml roztworu w trzonie strzykawki z podziałką z przezroczystego, bezbarwnego, neutralnego szkła typu I z umocowaną igłą i osłonką igły, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutyłowej i czarnym polipropylenowym drążkiem tłoczka.

Dostarczane w opakowaniach po 2 lub 10 ampulko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Technidow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Holandia

Wytwórca

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"

Panepistimiopolis Zografou,
Athens, Attiki 15771
Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu