

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

En förfylld spruta (0,2 ml) innehåller 2000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 20 mg) enoxaparinnatrium i 0,2 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinnatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thorinane är avsett för vuxna patienter för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlssjukdom:
 - Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) i kombination med oralt acetylsalicylsyra.
 - Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism

Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling

(2 timmar före kirurgi) med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.

Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå så länge risken för tromboembolism kvarstår, vanligen tills patienten är mobiliserad, som ett minimum 7-10 dagar efter operationen. Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.

- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas tidigast 12 timmar efter operation.
 - För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolysprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinatrium är 4000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6 dagar, till dess att patienten är helt mobiliserad, upp till 14 dagar. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinatrium kan ges subkutan en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symtomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

Akut kranskärslssjukdom: Behandling av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt och akut STEMI

- För behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutan var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är minst 2-8 dagar. Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till

acetylsalicylsyra-naiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.

- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3000 IE (30 mg) enoxaparinatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombotisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingslängd är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombotika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
 - För dosering hos patienter ≥ 75 år, se avsnitt "Äldre".
 - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 30 IE/kg (0.3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enoxaparinatrium för barn har inte fastställts.

Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4).

Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter ≥ 75 år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant för återstående doser).

För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

Indikation	Doseringsanvisning
Profylaktiskt av djup ventrombos	2000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)	Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.
---	---

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion

Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

Administreringssätt

Thorinane ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinnatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följt av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i extra-korporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets.

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

Användning av tuberkulinnålar eller motsvarande rekommenderas vid användning av ampuller eller flerdosinjektionsflaskor för att säkerställa korrekt volymuttag för läkemedlet.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinnatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vanligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos pga av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Nålen ska varsamt hållas mellan tummen och pekfingret och hela dess längd ska föras in vertikalt i ett hudveck. Släpp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Notera att de förfyllda sprutorna är försedda med ett automatiskt säkerhetssystem: Säkerhetssystemet utlöses vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådask att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning STEMI):

För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Vid i.v. injektion kan antingen flerdos-injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan användas.

Enoxaparinnatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinnatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd

saltlösning eller dextroslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinnatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinnatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten.

- Inledande bolusdos 3000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinnatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning

För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk saltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel ($\text{Volym utspädd lösning (ml)} = \text{Patientvikt (kg)} \times 0,1$) eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg/ml):

Vikt	Erfordrad dos 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IE (3 mg/ml)
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

- Injektion i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister*

Klinisk övervakning och laborietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt, bör enoxaparinnatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*

För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK dos skulle tas.

Administrering vid spinal- eller epidural anestesi eller vid lumbalpunktion

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematoma (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- Vid doser som används för behandling

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör ett motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinatriumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematoma kommer att kunna undvikas.

Överväg liksom inte att använda enoxaparinatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antitrombotisk behandling med heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktivt kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvaricie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

• Allmänt

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex.

antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

- *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (>100 dagar)*

Användning av enoxaparinnatrium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3). Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år. Enoxaparinnatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinnatrium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparin behandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium- eller lepirudin).

- *Kontroll av trombocyter*

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparinnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinnatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.

Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården.

I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocyttantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparinnatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantibehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling medas.

Enoxaparinnatrium, liksom all annan antikoagulantibehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:

- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- tidigare, nyligen, diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparinnatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

Vid höga doser kan ökning av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparinnatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparinnatriumaktivitet.

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparinnatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinnatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern

kvarligger postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med en tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller ryggradsmisbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinnatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparinnatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparinnatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion bör patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symtom på försämrat neurologiskt status såsom ryggvärk, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), förlamning och/eller blåsdysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kärlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinnatriumdoser. Det är viktigt att hemostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningsanordning används kan skidan tas bort omedelbart. Skidan bör tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinnatriuminjektionen. Om enoxaparinnatriumbehandlingen ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av skidan. Injektionsstället bör väljas med hänsyn till tecken på blödning eller hematoma.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka trombos ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos där enoxaparinnatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som

förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotos är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2). Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid tromboprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2). Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitligt hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter (BMI >30 kg/m²) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidos och som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5). Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

- *Spårbarhet*

Lågmolekylära hepariner (LMH) är biologiska läkemedel. För att underlätta spårbarheten rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att journalföra läkemedlets namn och batchnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparinnatrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparin-natriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller. Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat (inklusive ketorolak).
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparin-natrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*
 - Trombocytaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopido-grel, tiklopidin och glykoprotein IIb / IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärslssjukdom, på grund av risken för blödningar.
 - Dextran 40.
 - Systemiska glukokortikoider.
- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparin-natrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På människa finns inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabarriären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande den första trimestern. Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparin-natrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren. Gravida kvinnor som får enoxaparin-natrium bör övervakas noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparin-natriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om ett förändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg.

Absorption av enoxaparin-natrium via peroralt intag är osannolikt. Thorinane kan användas under amning.

Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparin-natriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enoxaparin-natrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinnatrium har utvärderats hos mer än 15000 patienter, som fick enoxaparinnatrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinnatrium varierade beroende på indikation. Enoxaparinnatriumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinnatriumdosen 3000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili
- Sällsynta: Fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombocytos. I några fall komplicerades trombocyten av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

- Vanliga: Allergisk reaktion
- Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock*

Centrala och perifer nervsystemet

- Vanliga: Huvudvärk*

Blodkärl

- Sällsynta: Spinalt hematoma* (eller neuroaxialt hematoma) Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

- Mycket vanliga: Förhöjda leverenzym (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem

- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci*
- Sällsynta: Kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammerade knutor som inte är enoxaparinfyllda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Sällsynta: Osteoporos* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Vanliga: Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, ansamling, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: Lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

Undersökningar

- Sällsynta: Hyperkalemi* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporterats som mest hos 42 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån ≥ 2 g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större. Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparinbehandling i närvaro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a	Mycket vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning

^a: Såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning

Trombocytopeni och trombocytos

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Trombocytos ^β	Mindre vanliga:	Mycket vanliga:	Mindre vanliga: Trombocytopeni	Vanliga: Trombocytos ^β ,

	<i>Vanliga:</i> Trombocytopeni	Trombocyto- peni	Trombocytos ^β <i>Vanliga:</i> Trombocyto- peni		trombocytopeni <i>Mycket sällsynta:</i> Immuno-allergisk trombocytopeni
--	-----------------------------------	---------------------	--	--	--

^β: trombocytökning >400 g/l

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinnatrium hos barn är inte fastställt (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinnatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinnatrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinnatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinnatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium om enoxaparinnatrium administrerats under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium kan administreras om enoxaparinnatrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparinnatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinnatriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, heparingruppen. ATC-kod: B01A B05

Thorinane tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissociats. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

In vitro har enoxaparinnatrium har hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa-eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviteter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos människa.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinnatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska

modeller. Dessa inkluderar hämning av faktor VIIa, induktion av frisättning av endogent TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparinnatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinnatrium används som profylax är inte enoxaparinnatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinnatrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlade 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4000 IE (40 mg) (n = 90) enoxaparinnatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade.

Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo en gång dagligen s.c. n (%)
Alla patienter som behandlats med långtidsprofylax	90 (100)	89 (100)
VTE Totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
Totalt DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-värde kontra placebo =0,008		
[#] p- värde kontra placebo =0,537		

I en andra dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) (n = 131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n = 131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4%); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4%); p = <0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen.

- Utökad profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserade sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0% (n = 20) i placebogruppen och 4,8% (n = 8) i enoxaparinnatriumgruppen; p = 0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader (13,8% mot 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01). Det fanns inga

skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2000 IE (20 mg) och 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk, respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbräck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 2000 IE (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo n (%)
Samtliga behandlade akut sjuka patienter	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE Totalt (%)	43 (15,0)	15 (5,5)*	43 (14,9)
DVT (%) totalt	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha tromboembolisk grundorsak. * p värde kontra placebo =0,0002			

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium jämfört med incidensen i placebogruppen. Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6% respektive 1,1% i placebogruppen, 11,7% respektive 0,3% i gruppen som fick 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6% respektive 1,7% i gruppen som fick 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IE / kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinnatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåts.

Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och / eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen s.c.	Heparin aPTT-anpassad intravenös terapi n (%)
--	--	---	--

		n (%)	
Alla behandlade DVT-patienter med eller utan LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Enbart DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = Venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE) * 95%-iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE: - enoxaparinatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5) - enoxaparinatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)			

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7% i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium en gång dagligen, 1,3% i gruppen som fick 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium två gånger om dagen och 2,1% i heparingruppen.

Behandling av instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt (NSTEMI)

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutant var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på aPTT.

Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30.

I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6% (relativ riskreduktion på 16,2%) dag 14. Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8%, relativ riskreduktion på 15%).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)

20479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinatrium givet som 3000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) samt för äldre ≥75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint dvs kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9% i enoxaparinatriumgruppen jämfört med 12% i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1 %, motsvarande en relativ riskreduktion på 17% (p<0,001). Behandlingsfördelarna med enoxaparinatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35% i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 %, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin (p<0,001).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint (kombination av död och re-infarkt) var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarktens läge, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %, $p=0,27$ för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre ($p>0,0001$) i enoxaparinnatriumgruppen (10,1%) jämfört med heparingruppen (12,2%), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med Thorinane.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre ($p<0,0001$) för enoxaparinnatriumgruppen (2,1%) jämfört med heparingruppen (1,4%). I enoxaparinnatriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5%) jämfört med heparingruppen (0,1%), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8% för enoxaparinnatrium jämfört med 0,7% för heparin).

Enoxaparinnatriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparinnatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIb vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner.

Kvantitativ bestämning av anti-Xa och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100%.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg and 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 30 mg intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml ($n=16$) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88% av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65% jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml, respektive.

Injektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner. Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet. Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca 3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinnatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen

Metabolism

Enoxaparinnatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinnatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering.

Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10% av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40% av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinnatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med åldern så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen, kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reduktion av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady-state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid mild (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65%, efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1 mg/kg).

Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30-48 kg/m²) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27% högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinnatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid sidan av enoxaparinnatriums antikoagulatoriska effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i rått och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutan) i 13-veckors toxicitetsstudier, eller i rått och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutan och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfoceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos rått.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinnatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutan) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinnatrium påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och hanråttor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Intravenös (bolus) injektion (endast vid indikationen STEMI)

Enoxaparinnatrium kan administreras säkert med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten (se avsnitt 4.2).

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta

2 år

Läkemedel utspätt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukoslösning

8 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,2 ml lösning i en klar, färglös sprutecylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en blå kolvstång av polypropylen.

Förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning: förfylld spruta

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.



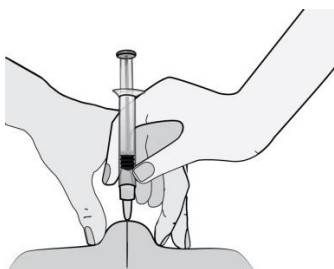
Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en

minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

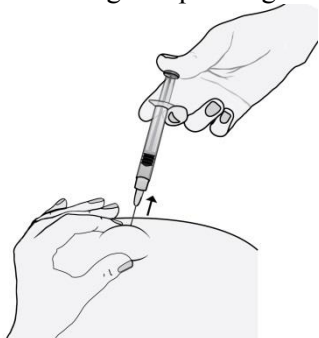
Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

När behållaren är full ska du lämna över den till läkaren eller hemsjukvården för destruktion. Den får inte kastas tillsammans med hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15/09/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

En förfylld spruta (0,4 ml) innehåller 4000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 40 mg) enoxaparinatrium i 0,4 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thorinane är avsett för vuxna patienter, för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlssjukdom:
 - Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) i kombination med oralt acetylsalicylsyra.
 - Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism
Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling (2 timmar före kirurgi) med 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.
Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå så länge risken för tromboembolism kvarstår, vanligen tills patienten är mobiliserad, som ett minimum 7-10 dagar efter operationen. Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.
- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinnatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas tidigast 12 timmar efter operation.
 - För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolysprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinnatrium är 4000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6 dagar, till dess att patienten är helt mobiliserad, upp till 14 dagar. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinnatrium kan ges subkutant en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symptomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinnatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinnatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinnatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

Akut kranskärslsjukdom: Behandling av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt och akut STEMI

- För behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är minst 2-8 dagar.

Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till acetylsalicylsyra-naiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.

- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3000 IE (30 mg) enoxaparinnatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombotisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingslängd är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombotika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinnatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
 - För dosering hos patienter ≥ 75 år, se avsnitt "Äldre".
 - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinnatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 50 IE/kg (0.3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enoxaparinnatrium för barn har inte fastställts.

Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4).

Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter ≥ 75 år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant för återstående doser).

För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iakttas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinnatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringsstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

Indikation	Doseringsanvisning
Profylaktiskt av djup ventrombos	2000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)	(1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme. Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.
---	--

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion

Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

Administreringssätt

Thorinane ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följt av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i extra-korporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

Användning av tuberkulinnålar eller motsvarande rekommenderas vid användning av ampuller eller flerdosinjektionsflaskor för att säkerställa korrekt volymuttag för läkemedlet.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vänligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos pga av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Nålen ska varsamt hållas mellan tummen och pekfingeret och hela dess längd ska föras in vertikalt i ett hudveck. Släp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Notera att de förfyllda sprutorna är försedda med ett automatiskt säkerhetssystem: Säkerhetssystemet utlöses vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådask att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning STEMI):

För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Vid i.v. injektion kan antingen flerdos-injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan användas.

Enoxaparinatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med

eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinnatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd saltlösning eller dextroslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinnatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinnatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten.

- Inledande bolusdos 3000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinnatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning

För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk saltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel ($\text{Volym utspädd lösning (ml)} = \text{Patientvikt (kg)} \times 0,1$) eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg/ml):

Vikt	Erfordrad dos 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IE (3 mg/ml)
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

- Injektion i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister*

Klinisk övervakning och laborietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt, bör enoxaparinnatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*

För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK dos skulle tas.

Administrering vid spinal- eller epidural anestesi eller vid lumbalpunktion

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematoma (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- Vid doser som används för behandling

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör ett motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinatriumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematoma kommer att kunna undvikas.

Överväg likaledes inte att använda enoxaparinatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antitrombotiskt inducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktiv kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvaricie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

• Allmänt

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex.

antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

- *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (>100 dagar)*

Användning av enoxaparinnatrium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3). Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år. Enoxaparinnatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinnatrium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparin behandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium- eller lepirudin).

- *Kontroll av trombocyter*

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparinnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinnatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.

Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården.

I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocyttantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparinnatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantibehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling medas.

Enoxaparinnatrium, liksom all annan antikoagulantibehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:

- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- tidigare, nyligen, diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparinnatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

Vid höga doser kan ökning av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparinnatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparinnatriumaktivitet.

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparinnatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinnatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern

kvarligger postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med en tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller ryggradsmissbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinnatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparinnatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparinnatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion bör patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symtom på försämrat neurologiskt status såsom ryggvärk, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), förlamning och/eller blåsdysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kärlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinnatriumdoser. Det är viktigt att hemostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningsanordning används kan skidan tas bort omedelbart. Skidan bör tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinnatriuminjektionen. Om enoxaparinnatriumbehandlingen ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av skidan. Injektionsstället bör väljas med hänsyn till tecken på blödning eller hematoma.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka trombos ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos där enoxaparinnatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som

förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotos är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetsmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2). Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid tromboprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2). Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitligt hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter (BMI >30 kg/m²) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidos och som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5). Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

- *Spårbarhet*

Lågmolekylära hepariner (LMH) är biologiska läkemedel. För att underlätta spårbarheten rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att journalföra läkemedlets namn och batchnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparinnatrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparinnatriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller. Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat (inklusive ketorolak).
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*
 - Trombocyttaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopido-rel, tiklopidin och glykoprotein IIb / IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärslssjukdom, på grund av risken för blödningar.
 - Dextran 40.
 - Systemiska glukokortikoider.
- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparinnatrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På människa finns inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabariären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande den första trimestern. Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparinnatrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren. Gravida kvinnor som får enoxaparinnatrium bör övervakas noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparinnatriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om ett förändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg.

Absorption av enoxaparinnatrium via peroralt intag är osannolikt. Thorinane kan användas under amning.

Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparinnatriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enoxaparinnatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinnatrium har utvärderats hos mer än 15000 patienter, som fick enoxaparinnatrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinnatrium varierade beroende på indikation. Enoxaparinnatriumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinnatriumdosen 3000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili
- Sällsynta: Fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombocytos. I några fall komplicerades trombocyten av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

- Vanliga: Allergisk reaktion
- Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock*

Centrala och perifer nervsystemet

- Vanliga: Huvudvärk*

Blodkärl

- Sällsynta: Spinalt hematoma* (eller neuroaxialt hematoma) Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

- Mycket vanliga: Förhöjda leverenzym (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem

- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci*
- Sällsynta: Kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammerade knutor som inte är enoxaparinfyllda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Sällsynta: Osteoporos* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Vanliga: Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, ansamling, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: Lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

Undersökningar

- Sällsynta: Hyperkalemi* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporterats som mest hos 42 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån ≥ 2 g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större. Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparinbehandling i närvaro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a	Mycket vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning

^a: Såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning

Trombocytopeni och trombocytos

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Trombocytos ^β	Mindre vanliga:	Mycket vanliga:	Mindre vanliga: Trombocytopeni	Vanliga: Trombocytos ^β ,

	<i>Vanliga:</i> Trombocytopeni	Trombocyto- peni	Trombocytos ^β <i>Vanliga:</i> Trombocyto- peni		trombocytopeni <i>Mycket sällsynta:</i> Immuno-allergisk trombocytopeni
--	-----------------------------------	---------------------	--	--	--

^β: trombocytökning >400 g/l

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinatrium hos barn är inte fastställt (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinatrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium om enoxaparinatrium administrerats under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium kan administreras om enoxaparinatrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparinatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinatriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, heparingruppen. ATC-kod: B01A B05

Thorinane tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissociats. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

In vitro har enoxaparinatrium har hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa-eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviteter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos människa.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska

modeller. Dessa inkluderar hämning av faktor VIIa, induktion av frisättning av endogen TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparinnatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinnatrium används som profylax är inte enoxaparinnatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinnatrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlade 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4000 IE (40 mg) (n = 90) enoxaparinnatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade.

Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo en gång dagligen s.c. n (%)
Alla patienter som behandlats med långtidsprofylax	90 (100)	89 (100)
VTE Totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
Totalt DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-värde kontra placebo =0,008		
[#] p- värde kontra placebo =0,537		

I en andra dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) (n = 131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n = 131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4%); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4%); p = <0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen.

- Utökad profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserade sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0% (n = 20) i placebogruppen och 4,8% (n = 8) i enoxaparinnatriumgruppen; p = 0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader (13,8% mot 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01). Det fanns inga

skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2000 IE (20 mg) och 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk, respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbräck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 2000 IE (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo n (%)
Samtliga behandlade akut sjuka patienter	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE Totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
DVT (%) totalt	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha tromboembolisk grundorsak. * p värde kontra placebo =0,0002			

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium jämfört med incidensen i placebogruppen. Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6% respektive 1,1% i placebogruppen, 11,7% respektive 0,3% i gruppen som fick 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6% respektive 1,7% i gruppen som fick 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IE / kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinnatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåts.

Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och / eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen s.c.	Heparin aPTT-anpassad intravenös terapi n (%)
--	--	---	--

		n (%)	
Alla behandlade DVT-patienter med eller utan LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Enbart DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = Venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE) * 95%-iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE: - enoxaparinatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5) - enoxaparinatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)			

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7% i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium en gång dagligen, 1,3% i gruppen som fick 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium två gånger om dagen och 2,1% i heparingruppen.

Behandling av instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt (NSTEMI)

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutant var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på aPTT.

Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30.

I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6% (relativ riskreduktion på 16,2%) dag 14. Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8%, relativ riskreduktion på 15%).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)

20479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinatrium givet som 3000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) samt för äldre ≥75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint dvs kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9% i enoxaparinatriumgruppen jämfört med 12% i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1 %, motsvarande en relativ riskreduktion på 17% (p<0,001). Behandlingsfördelarna med enoxaparinatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35% i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 %, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin (p<0,001).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint (kombination av död och re-infarkt) var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarkts läge, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %, $p=0,27$ för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre ($p>0,0001$) i enoxaparinnatriumgruppen (10,1%) jämfört med heparingruppen (12,2%), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med Thorinane.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre ($p<0,0001$) för enoxaparinnatriumgruppen (2,1%) jämfört med heparingruppen (1,4%). I enoxaparinnatriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5%) jämfört med heparingruppen (0,1%), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8% för enoxaparinnatrium jämfört med 0,7% för heparin).

Enoxaparinnatriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparinnatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIb vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner.

Kvantitativ bestämning av anti-Xa och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100%.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg and 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 30 mg intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml ($n=16$) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88% av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65% jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml, respektive.

Injektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner. Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet. Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca 3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinnatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen

Metabolism

Enoxaparinnatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinnatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering.

Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10% av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40% av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinnatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med åldern så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen, kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reduktion av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady-state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65%, efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1 mg/kg).

Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30-48 kg/m²) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27% högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinnatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid sidan av enoxaparinnatriums antikoagulativa effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i råtta och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutan) i 13-veckors toxicitetsstudier, eller i råtta och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutan och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfoceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos råtta.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinnatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutan) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinnatrium påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och hanrattor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Thorinane ska inte blandas med andra injektioner eller infusioner.

Intravenös (bolus-)injektion enbart för indikationen akut STEMI

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta

2 år

Läkemedel utspädd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukoslösning

8 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,4 ml lösning i en klar, färglös sprutecylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en gul kolvstång av polypropylen.

Förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning: förfylld spruta

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.



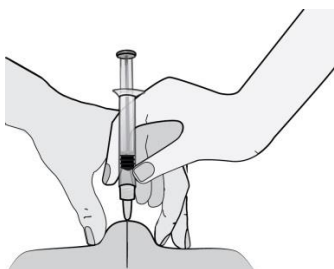
Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en

minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.
- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

När behållaren är full ska du lämna över den till läkaren eller hemsjukvården för destruktion. Den får inte kastas tillsammans med hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15/09/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

En förfylld spruta (0,6 ml) innehåller 6000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 60 mg) enoxaparinatrium i 0,6 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thorinane är avsett för vuxna patienter för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlssjukdom:
 - Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) i kombination med oralt acetylsalicylsyra.
 - Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism

Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling

(2 timmar före kirurgi) med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.

Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå så länge risken för tromboembolism kvarstår, vanligen tills patienten är mobiliserad, som ett minimum 7-10 dagar efter operationen. Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.

- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas tidigast 12 timmar efter operation.
 - För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolysprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinatrium är 4000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6 dagar, till dess att patienten är helt mobiliserad, upp till 14 dagar. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinatrium kan ges subkutan en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symtomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

Akut kranskärslssjukdom: Behandling av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt och akut STEMI

- För behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutan var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är minst 2-8 dagar. Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till

acetylsalicylsyra-naiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.

- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3000 IE (30 mg) enoxaparinatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombotisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingslängd är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombotika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
 - För dosering hos patienter ≥ 75 år, se avsnitt "Äldre".
 - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 30 IE/kg (0.3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enoxaparinatrium för barn har inte fastställts.

Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4).

Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter ≥ 75 år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant för återstående doser).

För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

Indikation	Doseringsanvisning
Profylaktiskt av djup ventrombos	2000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)	Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.
---	---

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion

Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

Administreringssätt

Thorinane ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinnatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följt av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i extra-korporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets.

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

Användning av tuberkulinnålar eller motsvarande rekommenderas vid användning av ampuller eller flerdosinjektionsflaskor för att säkerställa korrekt volymuttag för läkemedlet.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinnatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vanligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos pga av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Nålen ska varsamt hållas mellan tummen och pekfingret och hela dess längd ska föras in vertikalt i ett hudveck. Släpp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Notera att de förfyllda sprutorna är försedda med ett automatiskt säkerhetssystem: Säkerhetssystemet utlöses vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådask att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning STEMI):

För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Vid i.v. injektion kan antingen flerdos-injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan användas.

Enoxaparinnatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinnatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd

saltlösning eller dextroslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinnatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinnatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten.

- Inledande bolusdos 3000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinnatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning

För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk saltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel ($\text{Volym utspädd lösning (ml)} = \text{Patientvikt (kg)} \times 0,1$) eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg/ml):

Vikt	Erfordrad dos 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IE (3 mg/ml)
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

- Injektion i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister*

Klinisk övervakning och laboratorietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt, bör enoxaparinnatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*

För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK dos skulle tas.

Administrering vid spinal- eller epidural anestesi eller vid lumbalpunktion

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematoma (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- Vid doser som används för behandling

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör ett motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinatriumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematoma kommer att kunna undvikas.

Överväg likaledes inte att använda enoxaparinatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antikoagulationsinducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktiv kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvaricie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

• Allmänt

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex.

antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

- *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (>100 dagar)*

Användning av enoxaparinnatrium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3). Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år. Enoxaparinnatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinnatrium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparin behandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium- eller lepirudin).

- *Kontroll av trombocyter*

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparinnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinnatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.

Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården.

I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocyttantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparinnatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantibehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling medas.

Enoxaparinnatrium, liksom all annan antikoagulantibehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:

- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- tidigare, nyligen, diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparinnatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

Vid höga doser kan ökning av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparinnatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparinnatriumaktivitet.

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparinnatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinnatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern

kvarligger postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med en tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller ryggradsmissbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinnatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparinnatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparinnatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion bör patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symtom på försämrat neurologiskt status såsom ryggvärk, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), förlamning och/eller blåsdysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kärlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinnatriumdoser. Det är viktigt att hemostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningsanordning används kan skidan tas bort omedelbart. Skidan bör tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinnatriuminjektionen. Om enoxaparinnatriumbehandlingen ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av skidan. Injektionsstället bör väljas med hänsyn till tecken på blödning eller hematoma.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka tromboser ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos där enoxaparinnatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstromboser hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som

förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotos är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2). Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid tromboprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2). Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitligt hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter (BMI >30 kg/m²) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidosis och som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5). Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

- *Spårbarhet*

Lågmolekylära hepariner (LMH) är biologiska läkemedel. För att underlätta spårbarheten rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att journalföra läkemedlets namn och batchnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparinnatrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparinnatriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller. Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat (inklusive ketorolak).
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*
 - Trombocytaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopido-rel, tiklopidin och glykoprotein IIb / IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärslssjukdom, på grund av risken för blödningar.
 - Dextran 40.
 - Systemiska glukokortikoider.
- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparinnatrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På människa finns inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabarriären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande den första trimestern. Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparinnatrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren. Gravida kvinnor som får enoxaparinnatrium bör övervakas noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparinnatriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om ett förändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg. Absorption av enoxaparinnatrium via peroralt intag är osannolikt. Thorinane kan användas under amning.

Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparinnatriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enoxaparinnatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinnatrium har utvärderats hos mer än 15000 patienter, som fick enoxaparinnatrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinnatrium varierade beroende på indikation. Enoxaparinnatriumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinnatriumdosen 3000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili
- Sällsynta: Fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombocytos. I några fall komplicerades trombocyten av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

- Vanliga: Allergisk reaktion
- Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock*

Centrala och perifera nervsystemet

- Vanliga: Huvudvärk*

Blodkärl

- Sällsynta: Spinalt hematoma* (eller neuroaxialt hematoma) Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

- Mycket vanliga: Förhöjda leverenzymerna (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem

- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci*
- Sällsynta: Kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammade knutor som inte är enoxaparinfyllda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Sällsynta: Osteoporos* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Vanliga: Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, ansamling, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: Lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

Undersökningar

- Sällsynta: Hyperkalemi* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporterats som mest hos 42 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån ≥ 2 g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större. Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparinbehandling i närvaro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a	Mycket vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning

^a: Såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning

Trombocytopeni och trombocytos

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Trombocytos ^b	Mindre vanliga:	Mycket vanliga:	Mindre vanliga: Trombocytopeni	Vanliga: Trombocytos ^b ,

	<i>Vanliga:</i> Trombocytopeni	Trombocyto- peni	Trombocytos ^β <i>Vanliga:</i> Trombocyto- peni		trombocytopeni <i>Mycket sällsynta:</i> Immuno-allergisk trombocytopeni
--	-----------------------------------	---------------------	--	--	--

^β: trombocytökning >400 g/l

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinatrium hos barn är inte fastställt (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinatrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium om enoxaparinatrium administrerats under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium kan administreras om enoxaparinatrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparinatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinatriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, heparingruppen. ATC-kod: B01A B05

Thorinane tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissociats. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

In vitro har enoxaparinatrium har hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa-eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviteter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos människa.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska

modeller. Dessa inkluderar hämning av faktor VIIa, induktion av frisättning av endogent TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparinnatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinnatrium används som profylax är inte enoxaparinnatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinnatrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlade 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4000 IE (40 mg) (n = 90) enoxaparinnatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade.

Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo en gång dagligen s.c. n (%)
Alla patienter som behandlats med långtidsprofylax	90 (100)	89 (100)
VTE Totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
Totalt DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-värde kontra placebo =0,008		
[#] p- värde kontra placebo =0,537		

I en andra dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) (n = 131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n = 131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4%); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4%); p = <0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen.

- Utökad profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserade sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0% (n = 20) i placebogruppen och 4,8% (n = 8) i enoxaparinnatriumgruppen; p = 0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader (13,8% mot 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01). Det fanns inga

skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2000 IE (20 mg) och 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk, respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbråck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 2000 IE (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo n (%)
Samtliga behandlade akut sjuka patienter	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE Totalt (%)	43 (15,0)	15 (5,5)*	43 (14,9)
DVT (%) totalt	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha tromboembolisk grundorsak. * p värde kontra placebo =0,0002			

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium jämfört med incidensen i placebogruppen. Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6% respektive 1,1% i placebogruppen, 11,7% respektive 0,3% i gruppen som fick 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6% respektive 1,7% i gruppen som fick 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IE / kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinnatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåts.

Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och / eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen s.c.	Heparin aPTT-anpassad intravenös terapi n (%)
--	--	---	--

		n (%)	
Alla behandlade DVT-patienter med eller utan LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Enbart DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = Venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE) * 95%-iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE: - enoxaparinatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5) - enoxaparinatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)			

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7% i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium en gång dagligen, 1,3% i gruppen som fick 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium två gånger om dagen och 2,1% i heparingruppen.

Behandling av instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt (NSTEMI)

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutant var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på aPTT.

Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30.

I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6% (relativ riskreduktion på 16,2%) dag 14. Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8%, relativ riskreduktion på 15%).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)

20479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinatrium givet som 3000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) samt för äldre ≥75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint dvs kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9% i enoxaparinatriumgruppen jämfört med 12% i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1 %, motsvarande en relativ riskreduktion på 17% (p<0,001). Behandlingsfördelarna med enoxaparinatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35% i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 %, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin (p<0,001).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint (kombination av död och re-infarkt) var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarkts läge, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %, $p=0,27$ för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre ($p>0,0001$) i enoxaparinnatriumgruppen (10,1%) jämfört med heparingruppen (12,2%), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med Thorinane.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre ($p<0,0001$) för enoxaparinnatriumgruppen (2,1%) jämfört med heparingruppen (1,4%). I enoxaparinnatriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5%) jämfört med heparingruppen (0,1%), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8% för enoxaparinnatrium jämfört med 0,7% för heparin).

Enoxaparinnatriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparinnatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIb vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner.

Kvantitativ bestämning av anti-Xa och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100%.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg and 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 30 mg intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml ($n=16$) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88% av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65% jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml, respektive.

Injektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner. Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet. Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca 3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinnatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen

Metabolism

Enoxaparinnatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinnatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering.

Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10% av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40% av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinnatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med åldern så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen, kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reduktion av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady-state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid mild (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65%, efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1 mg/kg).

Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30-48 kg/m²) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27% högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinnatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid sidan av enoxaparinnatriums antikoagulativa effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i råtta och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutan) i 13-veckors toxicitetsstudier, eller i råtta och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutan och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfoceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos råtta.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinnatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutan) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinnatrium påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och hanråttor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Thorinane ska inte blandas med andra injektioner eller infusioner.

Intravenös (bolus-)injektion enbart för indikationen akut STEMI

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta

2 år

Läkemedel utspätt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukoslösning

8 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,6 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutcylander av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en orange kolvstång av polypropylen.

Förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning: förfylld spruta

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.



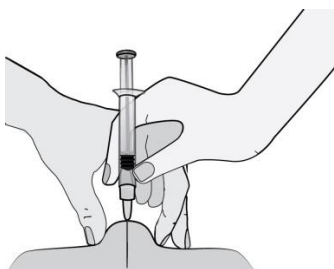
Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en

minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

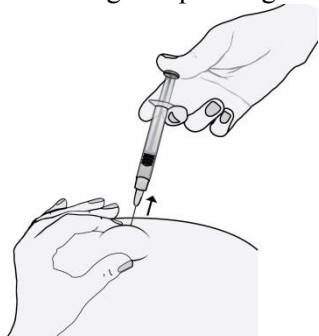
Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

När behållaren är full ska du lämna över den till läkaren eller hemsjukvården för destruktion. Den får inte kastas tillsammans med hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15/09/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

En förfylld spruta (0,8 ml) innehåller 8000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 80 mg) enoxaparinatrium i 0,8 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thorinane är avsett för vuxna patienter för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlssjukdom:
 - Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) i kombination med oralt acetylsalicylsyra.
 - Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism

Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling (2 timmar före kirurgi) med 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.
Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå så länge risken för tromboembolism kvarstår, vanligen tills patienten är mobiliserad, som ett minimum 7-10 dagar efter operationen. Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.
- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinnatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas tidigast 12 timmar efter operation.
 - För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolysprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinnatrium är 4000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6 dagar, till dess att patienten är helt mobiliserad, upp till 14 dagar. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinnatrium kan ges subkutant en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symptomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinnatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinnatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinnatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

Akut kranskärslssjukdom: Behandling av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt och akut STEMI

- För behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är minst 2-8 dagar.

Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till acetylsalicylsyra-naiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.

- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3000 IE (30 mg) enoxaparinatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombotisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingslängd är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombotika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
 - För dosering hos patienter ≥ 75 år, se avsnitt "Äldre".
 - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 50 IE/kg (0.3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enoxaparinatrium för barn har inte fastställts.

Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4).

Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter ≥ 75 år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0.75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0.75 mg/kg) subkutant för återstående doser).

För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringsstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

Indikation	Doseringsanvisning
Profylaktiskt av djup ventrombos	2000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)	(1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme. Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.
---	--

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion

Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

Administreringssätt

Thorinane ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följt av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i extra-korporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

Användning av tuberkulinnålar eller motsvarande rekommenderas vid användning av ampuller eller flerdosinjektionsflaskor för att säkerställa korrekt volymuttag för läkemedlet.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vänligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos pga av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Nålen ska varsamt hållas mellan tummen och pekfingeret och hela dess längd ska föras in vertikalt i ett hudveck. Släp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Notera att de förfyllda sprutorna är försedda med ett automatiskt säkerhetssystem: Säkerhetssystemet utlöses vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådask att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning STEMI):

För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Vid i.v. injektion kan antingen flerdos-injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan användas.

Enoxaparinatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med

eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinnatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd saltlösning eller dextroslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinnatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinnatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten.

- Inledande bolusdos 3000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinnatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning

För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk saltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel ($\text{Volym utspädd lösning (ml)} = \text{Patientvikt (kg)} \times 0,1$) eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg/ml):

Vikt	Erfordrad dos 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IE (3 mg/ml)
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

- Injektion i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister*

Klinisk övervakning och laborietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt, bör enoxaparinnatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*

För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK dos skulle tas.

Administrering vid spinal- eller epidural anestesi eller vid lumbalpunktion

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematoma (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- Vid doser som används för behandling

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör ett motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinatriumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematoma kommer att kunna undvikas.

Överväg liksom inte att använda enoxaparinatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktiv kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvarice, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

• Allmänt

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex. antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

- *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (>100 dagar)*

Användning av enoxaparinatrium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3). Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år. Enoxaparinatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinatrium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparin behandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium- eller lepirudin).

- *Kontroll av trombocyter*

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparinatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.

Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården.

I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocytantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparinatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantibehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling inledas.

Enoxaparinatrium, liksom all annan antikoagulantibehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:

- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- tidigare, nyligen diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparinatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

Vid höga doser kan ökning av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparinatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparinatriumaktivitet.

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparinatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern kvarliggert postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen

(t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med en tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller ryggradsmissbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinnatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparinnatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparinnatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion bör patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symtom på försämrat neurologiskt status såsom ryggvärk, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), tarm och/eller blåsdysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kärlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinnatriumdoser. Det är viktigt att hemostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningsanordning används kan skidan tas bort omedelbart. Skidan bör tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinnatriuminjektionen. Om enoxaparinnatriumbehandlingen ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av skidan. Injektionsstället bör väljas med hänsyn till tecken på blödning eller hematoma.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka trombos ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos där enoxaparinnatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotos är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitet mätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid tromboprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2).

Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitligt hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter (BMI >30 kg/m²) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurrarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidosis och som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5). Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

- *Spårbarhet*

Lågmolekylära hepariner (LMH) är biologiska läkemedel. För att underlätta spårbarheten rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att journalföra läkemedlets namn och batchnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparinnatrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparinnatriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller. Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat (inklusive ketorolak).
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparinatrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*
 - Trombocytaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopido-grel, tiklopidin och glykoprotein IIb / IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärlssjukdom, på grund av risken för blödningar.
 - Dextran 40.
 - Systemiska glukokortikoider.

- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparinatrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På människa finns inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabarriären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande den första trimestern. Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparinatrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren. Gravida kvinnor som får enoxaparinatrium bör övervaka noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparinatriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om oförändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg. Absorption av enoxaparinatrium via peroralt intag är osannolikt. Thorinane kan användas under amning.

Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparinatriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enoxaparinatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinatrium har utvärderats hos mer än 15000 patienter, som fick enoxaparinatrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut

sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinnatrium varierade beroende på indikation. Enoxaparinnatriumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutan en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutan var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinnatriumdosen 3000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili
- Sällsynta: Fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombocytos. I några fall komplicerades trombocytosen av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

- Vanliga: Allergisk reaktion
- Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock*

Centrala och perifera nervsystemet

- Vanliga: Huvudvärk*

Blodkärlet

- Sällsynta: Spinalt hematom* (eller neuroaxialt hematom) Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

- Mycket vanliga: Förhöjda leverenzym (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem
- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci*

- Sällsynta: Kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammade knutor som inte är enoxaparinfyllda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Sällsynta: Osteoporos* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Vanliga: Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, ansamling, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: Lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

Undersökningar

- Sällsynta: Hyperkalemi* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporterats som mest hos 4,2 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån ≥ 2 g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större. Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparin-natriumbehandling i närvaro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a	Mycket vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning

^a: såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning

Trombocytopeni och trombocytos

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Trombocytos ^b	Mindre vanliga: Trombocytopeni	Mycket vanliga: Trombocytos ^b	Mindre vanliga: Trombocytopeni	Vanliga: Trombocytos ^b , trombocytopeni

	<i>Vanliga:</i> Trombocytopeni		<i>Vanliga:</i> Trombocyto- peni		<i>Mycket sällsynta:</i> Immuno-allergisk trombocytopeni
--	-----------------------------------	--	--	--	--

^B: trombocytökning >400 g/l

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinnatrium hos barn är inte fastställd (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinnatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinnatrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinnatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinnatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium om enoxaparinnatrium administreras under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium kan administreras om enoxaparinnatrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparinnatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinnatriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, heparingruppen. ATC-kod: B01A B05

Thorinane tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissociats. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

In vitro har enoxaparinnatrium har hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa-eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviteter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos människa.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinnatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska modeller. Dessa inkluderar hämning av faktor VIIa, induktion av frisättning av endogent TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt

endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparinnatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinnatrium används som profylax är inte enoxaparinnatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinnatrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlades 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4000 IE (40 mg) (n = 90) enoxaparinnatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo, ingen lungenboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade.

Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo en gång dagligen s.c. n (%)
Alla patienter som behandlats med långtidsprofylax	90 (100)	89 (100)
VTE Totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
Totalt DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-värde kontra placebo =0,008		
[#] p- värde kontra placebo =0,537		

I en andra dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) (n = 131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n = 131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4%); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4 %); p = <0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen .

- Utökad profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserade sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0% (n = 20) i placebogruppen och 4,8% (n = 8) i enoxaparinnatriumgruppen; p = 0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader (13,8% mot 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01). Det fanns inga skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2000 IE (20 mg) och 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk, respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbråck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 2000 IE (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo n (%)
Samtliga behandlade akut sjuka patienter	287 (100)	291(100)	288 (100)
VTE Totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
DVT (%) totalt	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha tromboembolisk grundorsak. * p värde kontra placebo =0,0002			

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium jämfört med incidensen i placebogruppen. Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6% respektive 1,1% i placebogruppen, 11,7% respektive 0,3% i gruppen som fick 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6% respektive 1,7% i gruppen som fick 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IE / kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinnatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåts.

Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och / eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen s.c. n (%)	Heparin aPTT-anpassad intravenös terapi n (%)
Alla behandlade	298 (100)	312 (100)	290 (100)

DVT-patienter med eller utan LE			
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Enbart DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = Venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE) * 95%-iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE: - enoxaparinnatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5) - enoxaparinnatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)			

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7% i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen, 1,3% i gruppen som fick 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium två gånger om dagen och 2,1% i heparingruppen.

Behandling av instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt (NSTEMI)

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på aPTT.

Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30.

I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinnatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6% (relativ riskreduktion på 16,2%) dag 14.

Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8%, relativ riskreduktion på 15%).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)

20479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinnatrium givet som 3000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinnatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) samt för äldre ≥75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinnatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinnatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinnatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinnatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint dvs kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9% i enoxaparinnatriumgruppen jämfört med 12% i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1 %, motsvarande en relativ riskreduktion på 17% (p<0,001). Behandlingsfördelarna med enoxaparinnatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35% i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 %, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin (p<0,001).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint (kombination av död och re-infarkt) var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarktens läge,

diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %, $p=0,27$ för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre ($p>0,0001$) i enoxaparinnatriumgruppen (10,1%) jämfört med heparingruppen (12,2%), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med Thorinane.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre ($p<0,0001$) för enoxaparinnatriumgruppen (2,1%) jämfört med heparingruppen (1,4%). I enoxaparinnatriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5%) jämfört med heparingruppen (0,1%), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8% för enoxaparinnatrium jämfört med 0,7% för heparin).

Enoxaparinnatriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparinnatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIb vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner.

Kvantitativ bestämning av anti-Xa och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100%.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg and 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 30 mg intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml ($n=16$) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88% av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65% jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml, respektive.

Injektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner.

Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet. Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca 3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinnatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen

Metabolism

Enoxaparinnatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinnatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering.

Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10% av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40% av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinnatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med ålder så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen, kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reduktion av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady-state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65%, efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1 mg/kg).

Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30–48 kg/m²) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27% högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinnatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid sidan av enoxaparinnatriums antikoagulativa effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i rått och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutan) i 13-veckors toxicitetsstudier eller i rått och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutan och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfoceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos rått.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinnatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutan) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinnatrium påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och hanråttor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Thorinane ska inte blandas med andra injektioner eller infusioner.

Intravenös (bolus-)injektion enbart för indikationen akut STEMI

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta

2 år

Läkemedel utspätt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukoslösning

8 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,8 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutcylander av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en röd kolvstång av polypropylen.

Förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning: förfylld spruta

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.



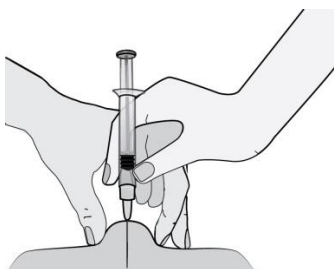
Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en

minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.
- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

När behållaren är full ska du lämna över den till läkaren eller hemsjukvården för destruktion. Den får inte kastas tillsammans med hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15/09/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/0,1 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 100 mg) v 1,0 ml vode za injekcije.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thorinane är avsett för vuxna patienter för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlssjukdom:
 - Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) i kombination med oralt acetylsalicylsyra.
 - Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism

Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling (2 timmar före kirurgi) med 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.
Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå så länge risken för tromboembolism kvarstår, vanligen tills patienten är mobiliserad, som ett minimum 7-10 dagar efter operationen. Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.
- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinnatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas tidigast 12 timmar efter operation.
 - För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolysprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinnatrium är 4000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6 dagar, till dess att patienten är helt mobiliserad, upp till 14 dagar. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinnatrium kan ges subkutant en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symptomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinnatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinnatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinnatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

Akut kranskärslsjukdom: Behandling av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt och akut STEMI

- För behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är minst 2-8 dagar.

Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till acetylsalicylsyra-naiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.

- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3000 IE (30 mg) enoxaparinnatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombotisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingslängd är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombotika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinnatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
 - För dosering hos patienter ≥ 75 år, se avsnitt "Äldre".
 - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinnatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 50 IE/kg (0.3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enoxaparinnatrium för barn har inte fastställts.

Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4).

Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter ≥ 75 år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant för återstående doser).

För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinnatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringsstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

Indikation	Doseringsanvisning
Profylaktiskt av djup ventrombos	2000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)	(1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme. Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.
---	--

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion

Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

Administreringssätt

Thorinane ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följt av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i extra-korporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

Användning av tuberkulinnålar eller motsvarande rekommenderas vid användning av ampuller eller flerdosinjektionsflaskor för att säkerställa korrekt volymuttag för läkemedlet.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vänligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos pga av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Nålen ska varsamt hållas mellan tummen och pekfingeret och hela dess längd ska föras in vertikalt i ett hudveck. Släp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Notera att de förfyllda sprutorna är försedda med ett automatiskt säkerhetssystem: Säkerhetssystemet utlöses vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådask att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning STEMI):

För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Vid i.v. injektion kan antingen flerdos-injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan användas.

Enoxaparinatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med

eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinnatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd saltlösning eller dextroslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinnatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinnatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten.

- Inledande bolusdos 3000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinnatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning

För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk saltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel ($\text{Volym utspädd lösning (ml)} = \text{Patientvikt (kg)} \times 0,1$) eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg/ml):

Vikt	Erfordrad dos 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IE (3 mg/ml)
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

- Injektion i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister*

Klinisk övervakning och laborietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt, bör enoxaparinnatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*

För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK dos skulle tas.

Administrering vid spinal- eller epidural anestesi eller vid lumbalpunktion

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematoma (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- Vid doser som används för behandling

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör ett motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinatriumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematoma kommer att kunna undvikas.

Överväg liksom inte att använda enoxaparinatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antikoagulationsinducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktiv kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvaricie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

• Allmänt

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex.

antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

- *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (>100 dagar)*

Användning av enoxaparinnatrium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3). Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år. Enoxaparinnatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinnatrium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparin behandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium- eller lepirudin).

- *Kontroll av trombocyter*

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparinnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinnatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.

Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården.

I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocyttantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparinnatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantibehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling medas.

Enoxaparinnatrium, liksom all annan antikoagulantibehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:

- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- tidigare, nyligen, diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparinnatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

Vid höga doser kan ökning av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparinnatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparinnatriumaktivitet.

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparinnatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinnatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern

kvarligger postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med en tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller ryggradsmisbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinnatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparinnatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparinnatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion bör patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symtom på försämrat neurologiskt status såsom ryggvärk, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), förlamning och/eller blåsdysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kärlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinnatriumdoser. Det är viktigt att hemostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningsanordning används kan skidan tas bort omedelbart. Skidan bör tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinnatriuminjektionen. Om enoxaparinnatriumbehandlingen ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av skidan. Injektionsstället bör väljas med hänsyn till tecken på blödning eller hematoma.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka trombos ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos där enoxaparinnatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som

förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotes är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2). Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid tromboprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2). Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitligt hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter (BMI >30 kg/m²) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidos och som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5). Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

- *Spårbarhet*

Lågmolekylära hepariner (LMH) är biologiska läkemedel. För att underlätta spårbarheten rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att journalföra läkemedlets namn och batchnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparinnatrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparinnatriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller. Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat (inklusive ketorolak).
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*
 - Trombocytaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopido-rel, tiklopidin och glykoprotein IIb / IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärslssjukdom, på grund av risken för blödningar.
 - Dextran 40.
 - Systemiska glukokortikoider.
- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparinnatrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På människa finns inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabariären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande den första trimestern. Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparinnatrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren. Gravida kvinnor som får enoxaparinnatrium bör övervakas noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparinnatriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om ett förändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg.

Absorption av enoxaparinnatrium via peroralt intag är osannolikt. Thorinane kan användas under amning

Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparinnatriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enoxaparinnatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinnatrium har utvärderats hos mer än 15000 patienter, som fick enoxaparinnatrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinnatrium varierade beroende på indikation. Enoxaparinnatriumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinnatriumdosen 3000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili
- Sällsynta: Fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombocytos. I några fall komplicerades trombocytoesen av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

- Vanliga: Allergisk reaktion
- Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock*

Centrala och perifer nervsystemet

- Vanliga: Huvudvärk*

Blodkärl

- Sällsynta: Spinalt hematoma* (eller neuroaxialt hematoma) Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

- Mycket vanliga: Förhöjda leverenzymerna (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem

- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci*
- Sällsynta: Kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammerade knutor som inte är enoxaparinfyllda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Sällsynta: Osteoporos* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Vanliga: Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, ansamling, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: Lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

Undersökningar

- Sällsynta: Hyperkalemi* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporterats som mest hos 4,2 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån ≥ 2 g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större. Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparin-natriumbehandling i närvaro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a	Mycket vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning

^a: Såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning

Trombocytopeni och trombocytos

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Trombocytos ^β	Mindre vanliga:	Mycket vanliga:	Mindre vanliga: Trombocytopeni	Vanliga: Trombocytos ^β ,

	<i>Vanliga:</i> Trombocytopeni	Trombocyto- peni	Trombocytos ^β <i>Vanliga:</i> Trombocyto- peni		trombocytopeni <i>Mycket sällsynta:</i> Immuno-allergisk trombocytopeni
--	-----------------------------------	---------------------	--	--	--

^β: trombocytökning >400 g/l

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinatrium hos barn är inte fastställt (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinatrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium om enoxaparinatrium administrerats under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium kan administreras om enoxaparinatrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparinatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinatriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, heparingruppen. ATC-kod: B01A B05

Thorinane tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissociats. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

In vitro har enoxaparinatrium har hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa-eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviteter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos människa.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska

modeller. Dessa inkluderar hämning av faktor VIIa, induktion av frisättning av endogen TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparinnatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinnatrium används som profylax är inte enoxaparinnatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinnatrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlade 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4000 IE (40 mg) (n = 90) enoxaparinnatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade.

Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo en gång dagligen s.c. n (%)
Alla patienter som behandlats med långtidsprofylax	90 (100)	89 (100)
VTE Totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
Totalt DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-värde kontra placebo =0,008		
[#] p- värde kontra placebo =0,537		

I en andra dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) (n = 131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n = 131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4%); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4%); p = <0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen.

- Utökad profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserade sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0% (n = 20) i placebogruppen och 4,8% (n = 8) i enoxaparinnatriumgruppen; p = 0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader (13,8% mot 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01). Det fanns inga

skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2000 IE (20 mg) och 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk, respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbråck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 2000 IE (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo n (%)
Samtliga behandlade akut sjuka patienter	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE Totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
DVT (%) totalt	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha tromboembolisk grundorsak. * p värde kontra placebo =0,0002			

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium jämfört med incidensen i placebogruppen. Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6% respektive 1,1% i placebogruppen, 11,7% respektive 0,3% i gruppen som fick 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6% respektive 1,7% i gruppen som fick 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IE / kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinnatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåts.

Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och / eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen s.c.	Heparin aPTT-anpassad intravenös terapi n (%)
--	--	---	--

		n (%)	
Alla behandlade DVT-patienter med eller utan LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Enbart DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = Venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE) * 95%-iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE: - enoxaparinatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5) - enoxaparinatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)			

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7% i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium en gång dagligen, 1,3% i gruppen som fick 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium två gånger om dagen och 2,1% i heparingruppen.

Behandling av instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt (NSTEMI)

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutant var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på aPTT.

Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30.

I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6% (relativ riskreduktion på 16,2%) dag 14.

Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8%, relativ riskreduktion på 15%).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)

20479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinatrium givet som 3000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) samt för äldre ≥75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint dvs kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9% i enoxaparinatriumgruppen jämfört med 12% i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1 %, motsvarande en relativ riskreduktion på 17% (p<0,001). Behandlingsfördelarna med enoxaparinatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35% i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 %, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin (p<0,001).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint (kombination av död och re-infarkt) var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarkts läge, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %, $p=0,27$ för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre ($p>0,0001$) i enoxaparinnatriumgruppen (10,1%) jämfört med heparingruppen (12,2%), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med Thorinane.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre ($p<0,0001$) för enoxaparinnatriumgruppen (2,1%) jämfört med heparingruppen (1,4%). I enoxaparinnatriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5%) jämfört med heparingruppen (0,1%), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8% för enoxaparinnatrium jämfört med 0,7% för heparin).

Enoxaparinnatriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparinnatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIb vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner.

Kvantitativ bestämning av anti-Xa och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100%.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg and 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 30 mg intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml ($n=16$) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88% av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65% jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml, respektive.

Injektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner. Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet. Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca 3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinnatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen

Metabolism

Enoxaparinnatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinnatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering.

Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10% av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40% av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinnatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med åldern så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen, kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reduktion av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady-state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid mild (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65%, efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1 mg/kg).

Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30-48 kg/m²) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27% högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinnatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid sidan av enoxaparinnatriums antikoagulatoriska effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i rått och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutan) i 13-veckors toxicitetsstudier, eller i rått och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutan och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfoceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos rått.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinnatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutan) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinnatrium påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och hanråttor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Thorinane ska inte blandas med andra injektioner eller infusioner.

Intravenös (bolus-)injektion enbart för indikationen akut STEMI

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta

2 år

Läkemedel utspädd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukoslösning

8 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,0 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutcyllinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en svart kolvstång av polypropylen.

Förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning: förfylld spruta

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande öm mar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.

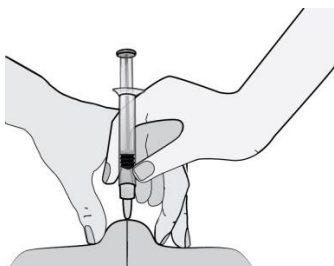


Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

När behållaren är full ska du lämna över den till läkaren eller hemsjukvården för destruktion. Den får inte kastas tillsammans med hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15/09/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMIDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No.19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park
Nanshan District
0000 Shenzhen
Kina

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, DEPARTMENT OF CHEMISTRY, SERVICE LABORATORY "CHEMICAL ANALYSIS-QUALITY CONTROL"
Panepistimiopolis Zografou
15771 Athens Attiki
Grekland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (Förpackningar med 2 eller 10)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparinatrium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta (0,2 ml) innehåller 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan, intravenös användning.
Extrakorporeal användning i dialyskrets.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Utsläppt lösning måste användas inom 8 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thorinane 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin
SC, IV och extrakorporeal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (Förpackningar med 2 eller 10)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta (0,4 ml) innehåller 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan, intravenös användning.
Extrakorporeal användning i dialyskrets

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Utsläppt lösning måste användas inom 8 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FÖRFYLLED SPRUTA**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Thorinane 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin
SC, IV och extrakorporeal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (Förpackningar med 2 eller 10)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta (0,6 ml) innehåller 6000 IE (60 mg) enoxaparinatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan, intravenös användning.
Extrakorporeal användning i dialyskrets.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Utspädd lösning måste användas inom 8 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thorinane 6000 IE (60 mg) i 0,6 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin
SC, IV och extrakorporeal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (Förpackningar med 2 eller 10)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta (0,8 ml) innehåller 8000 IE (80 mg) enoxaparinatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan, intravenös användning.
Extrakorporeal användning i dialyskrets.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Utspädd lösning måste användas inom 8 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/007
EU/1/16/1131/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Thorinane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin
SC, IV och extrakorporeal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (Förpackningar med 2 eller 10)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta (1,0 ml) innehåller 10000 IE (100 mg) enoxaparinatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan, intravenös användning.
Extrakorporeal användning i dialyskrets.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Utspädd lösning måste användas inom 8 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1131/009
EU/1/16/1131/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/1,0 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/1,0 ml injektionsvätska, lösning
enoxaparin
SC, IV och extrakorporeal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Thorinane 2000 IE (20 mg)/ 0,2 ml injektionsvätska, lösning enoxaparinatrium

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thorinane är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane
3. Hur du använder Thorinane
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thorinane ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thorinane är och vad det används för

Thorinane innehåller den aktiva substansen som heter enoxaparinatrium som är en lågmolekylär heparin.

Thorinane fungerar på två sätt.

- 1) Det hindrar befintliga blodproppar från att bli större. Detta gör det lättare för kroppen att bryta ner dem och hindra dem från att orsaka skada.
- 2) Det förhindrar att blodproppar bildas i blodet.

Thorinane kan användas för att:

- Behandla blodproppar som finns i ditt blod
- Förhindra att blodproppar bildas i blodet i följande situationer:
 - före och efter en operation
 - när du är akut sjuk och kommer ha begränsad rörlighet under en period
 - när du har instabil angina (ett tillstånd med otillräcklig blodtillförsel till hjärtat)
 - efter en hjärtinfarkt

Förhindra blodproppsbildning i slangar i en dialysmaskin (används för personer med svåra njurproblem).

2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane

Använd inte Thorinane

- Om du är allergisk mot enoxaparinatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Exempel på tecken på allergisk reaktion: utslag, svälj- eller andningssvårigheter, uppsvullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga.
- Om du är allergisk mot heparin eller andra lågmolekylära hepariner såsom nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Om du har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar – denna reaktion kallas heparininducerad trombocytopeni – de senaste 100 dagarna eller om du har antikroppar mot enoxaparinnatrium i blodet.
- Om du blöder ymnigt eller har ökad blödningsbenägenhet (såsom vid magsår eller nyligen genomgången hjärn- eller ögonoperation), om du nyligen har haft hjärnblödning.

Varningar och försiktighet

Thorinane ska inte användas såsom likvärdigt med andra mediciner inom gruppen lågmolekylära hepariner. Det beror på att de inte är exakt lika och inte har samma verkan och användaranvisningar.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Thorinane om:

- du någon gång har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar
- du ska genomgå en operation där epidural- eller spinalbedövning eller lumbalpunktion används (se avsnitt "Operationer och bedövningsmedel"): uppehåll mellan behandling med THORINANE och denna procedur ska respekteras.
- du har en hjärtklaffprotes
- du har endokardit (infektion i hjärtats klaffar)
- du någon gång har haft magsår
- du nyligen haft en stroke
- om du har högt blodtryck
- om du har diabetes eller problem med blodkärlen i ögat orsakad av diabetes (diabetesretinopati)
- du nyligen har genomgått en operation i ögonen eller hjärnan
- du är äldre (över 65 år) och särskilt om du är över 75 år
- du har problem med njurarna
- du har problem med levern
- om du är underviktig eller överviktig
- du har förhöjda kaliumnivåer i blodet (kan kontrolleras med ett blodprov)
- du använder läkemedel som påverkar blödning (se avsnitt "Andra läkemedel och KLEXANE" nedan).

Du kan komma att få ta blodprov innan du börjar använda det här läkemedlet och då och då medan du använder det. Det är för att kontrollera mängden blodplättar och kalium i blodet.

Andra läkemedel och Thorinane

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Warfarin – används som blodförtunnande
- Aspirin (också känt som acetylsalicylsyra eller ASA), klopido-rel eller andra läkemedel som används för att förhindra blodkoagulation (se också avsnitt 3 "Byte av antikoagulantia")
- Dextraninjektion – används som blodersättning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andra läkemedel av typen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) som används för att behandla smärta och svullnad vid ledinflammation (artrit) och andra tillstånd
- Läkemedel som ökar kaliumnivån i blodet, såsom kaliumsalter, vätskedrivande medel, vissa hjärtmediciner.

Operationer och bedövningsmedel

Om du ska genomgå lumbalpunktion eller en operation där epidural- eller spinalbedövning används ska du tala om för läkaren att du använder detta läkemedel. Se "Använd inte Thorinane". Tala också om för läkaren om du har problem med ryggraden eller om du någonsin genomgått en ryggradsoperation.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid och har en hjärtklaffprotes kan du ha ökad risk att bilda blodproppar. Din läkare bör diskutera detta med dig.

Om du ammar eller planerar att göra det bör du rådfråga din läkare först.

Körförmåga och användning av maskiner

Thorinane har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det rekommenderas att namn och satsnummer på produkten du använder antecknas av sjukvårdspersonalen.

Thorinane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Thorinane

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Att använda detta läkemedel

- Det är vanligtvis läkaren eller sjuksköterskan som ger dig Thorinane eftersom det ges som en injektion.
- När du går hem kan du behöva fortsätta använda detta läkemedel och ta det själv (se anvisningar nedan om hur du gör detta).
- Thorinane ges vanligtvis som en injektion under huden (subkutan).
- Thorinane kan ges som injektion i en ven (intravenöst) efter vissa typer av hjärtinfarkter eller operationer.
- Thorinane kan ges till slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysbehandling.

Injicera inte Thorinane i en muskel

Hur mycket du kommer att få

- Läkaren avgör hur stor mängd Thorinane du får. Hur stor mängd läkemedel du får beror på orsaken till att det används.
- Om du har problem med njurarna kan du få en mindre mängd av Thorinane.

1. Behandling av blodproppar

- Normaldos är 150 IE (1,5 mg) per kilogram kroppsvikt per dag, eller 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt två gånger dagligen.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

2. Förhindra blodproppsbildning i blodet vid följande situationer:

❖ Vid operationer eller vid begränsad rörlighet på grund av sjukdom

- Dosen beror på hur benägen du är att bilda blodproppar. Du kommer att ges 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Om du ska opereras kommer din första injektion normalt att ges 2 timmar eller 12 timmar före operationen.
- Om du har begränsad rörlighet på grund av sjukdom ges du normal 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

❖ Efter hjärtinfarkt

Thorinane kan användas för två typer av hjärtinfarkter som kallas STEMI (akut hjärtinfarkt med ST-höjning) och NSTEMI (akut hjärtinfarkt utan ST-höjning). Mängden Thorinane du får beror på din ålder och typen av hjärtinfarkt du haft.

Hjärtinfarkt av typen NSTEMI:

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI, om du är under 75 år:

- En startdos på 3000 IE (30 mg) Thorinane ges som injektion i en ven.
- Samtidigt ges du också Thorinane som en injektion under huden (subkutan injektion). Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI om du är 75 år eller äldre:

- Normaldosen är 75 IE (0,75 mg) per kilogram kroppsvikt, var 12:e timme.
- Maximal mängd av Thorinane som ges med de första två injektionerna är 7500 IE (75 mg).
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

För patienter som genomgår en kranskärlsoperation via perifera kärl (perkutan koronarintervention):

Beroende på när du senast fick Thorinane kan din läkare besluta att ge ytterligare en THORINANE-dos innan operationen. Det görs via injektion i en ven.

3. Förhindra blodproppar från att bildas i slangar på din dialysmaskin

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt.

Thorinane tillsätts i slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysomgång.

Mängden räcker oftast för en 4-timmarsdialys. Men läkaren kan ge dig en ytterligare dos på 50 IE till 100 IE (0,5 till 1 mg) per kilogram kroppsvikt, vid behov.

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken.

Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.

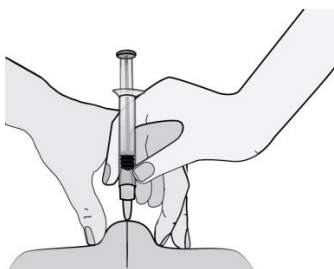


Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

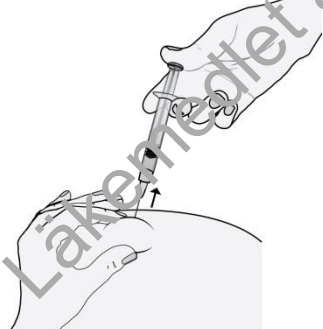
Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

Byte av blodförtunnande medel (antikoagulantia)

- *Byte från Thorinane till blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin)*
Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR och talar utifrån det om för dig när du ska sluta med Thorinane.

- *Byte från blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin) till Thorinane*
Sluta ta vitamin K-antagonisten. Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR talar utifrån det om när du ska börja med Thorinane.
- *Byte från Thorinane till behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen*
Sluta ta Thorinane - Börja med direktverkande blodförtunnande medlet 0-2 timmar före den tid då du skulle ha tagit nästa injektion, och fortsatt därefter med normaldosering.
- *Byte från behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen till Thorinane*
Sluta ta det direktverkande blodförtunnande medlet. Påbörja inte behandling med Thorinane förrän 12 timmar efter den sista dosen med det direktverkande blodförtunnande medlet.

Användning för barn och ungdomar

Effekt och säkerhet har inte undersökts hos barn och ungdomar.

Om du använt för stor mängd av Thorinane

Om du tror att du har använt för stor eller för liten mängd av Thorinane ska du informera läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal omedelbart, även om du inte har några symtom. Om ett barn injicerar eller sväljer detta läkemedel av misstag uppsök omedelbart akutnottagning.

Om du har glömt att använda Thorinane

Om du har glömt att ge dig själv en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Ge inte dig själv en dubbel dos för att kompensera för glömd dos. För att göra det lättare att inte glömma bort en dos kan du föra dagbok.

Om du slutar att använda Thorinane

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal. Det är viktigt att du fortsätter använda Thorinane tills läkaren beslutar att behandlingen ska avslutas. Om du avbryter behandlingen kan du få en blodpropp vilket kan vara mycket farligt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom andra liknande läkemedel kan Thorinane orsaka blödning som kan vara livshotande. I vissa fall är blödningen inte uppenbar.

Om du får en blödning som inte upphör av sig själv eller om du får symtom på blodförlust (uttalad svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad), kontakta din läkare omedelbart. Läkare kan besluta att hålla dig under särskild observation eller byta ut ditt läkemedel.

Sluta använda Thorinane och prata med en läkare eller sjuksköterska direkt om du får några allvarliga allergiska reaktioner (såsom andningssvårigheter, svullnad av läppar, mun, hals eller ögon).

Du ska meddela din läkare direkt:

- Om du har några tecken på blodpropp i en blodådra såsom:
 - krampsmärta, rodnad, värme eller svullnad i ett av dina ben – dessa är symtom på djup ventrombos
 - andfåddhet, bröstsmärta, svimning eller upphostning av blod – dessa är symtom på blodpropp i lungan
- Om du har en smärtsam rodnad med mörkröda fläckar under huden som inte försvinner när du trycker på dem.

Din läkare kan begära att du tar ett blodprov för att kontrollera mängden blodplättar.

Översikt över möjliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Blödning
- Ökning av leverenzym

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Du får blåmärken lättare än vanligt. Detta kan bero på problem med låg nivå av blodplättar.
- Rosa fläckar på huden. Dessa uppträder oftare på ställen där Thorinane har injicerats.
- Nässelutslag
- Kliande röd hud
- Blåmärke eller smärta vid injektionsstället.
- Minskning av röda blodkroppar
- Höga nivåer av blodplättar
- Huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Plötslig svår huvudvärk. Detta kan vara ett tecken på blödning i hjärnan.
- En ömmande känsla eller svullnad i buken. Du kan ha en blödning i magen.
- Irriterad hud (lokal irritation)
- Hud eller ögon gulnar och urinen blir mörkare. Detta kan bero på leverproblem

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Svår allergisk reaktion. Symtom kan omfatta: hudutslag, svalg- eller andningssvårigheter, svullnad i läppar, ansikte, svalg eller tunga.
- Ökad kaliumnivå i blodet. Detta är troligare hos personer med njurproblem eller diabetes. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Ökning av antalet eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Håravfall.
- Osteoporos (benskörhet) efter lång tids användning.
- Stickande känsla, domningar och muskelsvaghet (särskilt i underkroppen) när du fått spinal punktion eller spinalbedövning.
- Förlorad kontroll över blås- eller tarmfunktion (så att du inte kan kontrollera när du går på toaletten).
- Förhårdnad eller klump vid injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thorinane ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning ska lösningen användas inom 8 timmar.

Använd inte detta läkemedel om lösningens utseende ändrats.

Thorinane förfylld spruta är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enoxaparinnatrium.
En ml innehåller 100 mg enoxaparinnatrium.
En förfylld spruta med 0,2 ml innehåller 2000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

0,2 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutecylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en svart kolvstång av polypropylen.

Tillgängligt i förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Aten, 15771,
Grekland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Thorinane 4000 IE (40 mg) i 0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta enoxaparinatrium

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thorinane är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane
3. Hur du använder Thorinane
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thorinane ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thorinane är och vad det används för

Thorinane innehåller den aktiva substansen som heter enoxaparinatrium som är en lågmolekylär heparin.

Thorinane fungerar på två sätt.

- 1) Det hindrar befintliga blodproppar från att bli större. Detta gör det lättare för kroppen att bryta ner dem och hindra dem från att orsaka skada.
- 2) Det förhindrar att blodproppar bildas i blodet.

Thorinane kan användas för att:

- Behandla blodproppar som finns i ditt blod
- Förhindra att blodproppar bildas i blodet i följande situationer:
 - före och efter en operation
 - när du är akut sjuk och kommer ha begränsad rörlighet under en period
 - när du har instabil angina (ett tillstånd med otillräcklig blodtillförsel till hjärtat)
 - efter en hjärtinfarkt

Förhindra blodproppsbildning i slangar i en dialysmaskin (används för personer med svåra njurproblem).

2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane

Använd inte Thorinane

- - Om du är allergisk mot enoxaparinatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Exempel på tecken på allergisk reaktion: utslag, svälj- eller andningssvårigheter, uppsvullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga.
- Om du är allergisk mot heparin eller andra lågmolekylära hepariner såsom nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Om du har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar – denna reaktion kallas heparininducerad trombocytopeni – de senaste 100 dagarna eller om du har antikroppar mot enoxaparinatrium i blodet.
- Om du blöder ymnigt eller har ökad blödningsbenägenhet (såsom vid magsår eller nyligen genomgången hjärn- eller ögonoperation), om du nyligen har haft hjärnblödning.

Varningar och försiktighet

Thorinane ska inte användas såsom likvärdigt med andra mediciner inom gruppen lågmolekylära hepariner. Det beror på att de inte är exakt lika och inte har samma verkan och användaranvisningar.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Thorinane om:

- du någon gång har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar
- du ska genomgå en operation där epidural- eller spinalbedövning eller lumbalpunktion används (se avsnitt "Operationer och bedövningsmedel"): uppehåll mellan behandling med THORINANE och denna procedur ska respekteras.
- du har en hjärtklaffprotes
- du har endokardit (infektion i hjärtats klaffar)
- du någon gång har haft magsår
- du nyligen haft en stroke
- om du har högt blodtryck
- om du har diabetes eller problem med blodkärlen i ögat orsakad av diabetes (diabetesretinopati)
- du nyligen har genomgått en operation i ögonen eller hjärnan
- du är äldre (över 65 år) och särskilt om du är över 75 år
- du har problem med njurarna
- du har problem med levern
- om du är underviktig eller överviktig
- du har förhöjda kaliumnivåer i blodet (kan kontrolleras med ett blodprov)
- du använder läkemedel som påverkar blödning (se avsnitt "Andra läkemedel och KLEXANE" nedan).

Du kan komma att få ta blodprov innan du börjar använda det här läkemedlet och då och då medan du använder det. Det är för att kontrollera mängden blodplättar och kalium i blodet.

Andra läkemedel och Thorinane

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Warfarin – används som blodförtunnande
- Aspirin (också känt som acetylsalicylsyra eller ASA), klopido-rel eller andra läkemedel som används för att förhindra blodkoagulation (se också avsnitt 3 "Byte av antikoagulantia")
- Dextraninjektion – används som blodersättning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andra läkemedel av typen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) som används för att behandla smärta och svullnad vid ledinflammation (artrit) och andra tillstånd
- Läkemedel som ökar kaliumnivån i blodet, såsom kaliumsalter, vätskedrivande medel, vissa hjärtmediciner.

Operationer och bedövningsmedel

Om du ska genomgå lumbalpunktion eller en operation där epidural- eller spinalbedövning används ska du tala om för läkaren att du använder detta läkemedel. Se "Använd inte Thorinane". Tala också om för läkaren om du har problem med ryggraden eller om du någonsin genomgått en ryggradsoperation.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid och har en hjärtklaffprotes kan du ha ökad risk att bilda blodproppar. Din läkare bör diskutera detta med dig.

Om du ammar eller planerar att göra det bör du rådfråga din läkare först.

Körförmåga och användning av maskiner

Thorinane har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det rekommenderas att namn och satsnummer på produkten du använder antecknas av sjukvårdspersonalen.

Thorinane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Thorinane

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Att använda detta läkemedel

- Det är vanligtvis läkaren eller sjuksköterskan som ger dig Thorinane eftersom det ges som en injektion.
- När du går hem kan du behöva fortsätta använda detta läkemedel och ta det själv (se anvisningar nedan om hur du gör detta).
- Thorinane ges vanligtvis som en injektion under huden (subkutant).
- Thorinane kan ges som injektion i en ven (intravenöst) efter vissa typer av hjärtinfarkter eller operationer.
- Thorinane kan ges till slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysbehandling.

Injicera inte Thorinane i en muskel

Hur mycket du kommer att få

- Läkaren avgör hur stor mängd Thorinane du får. Hur stor mängd läkemedel du får beror på orsaken till att det används.
- Om du har problem med njurarna kan du få en mindre mängd av Thorinane.

4. Behandling av blodproppar

- Normaldos är 150 IE (1,5 mg) per kilogram kroppsvikt per dag, eller 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt två gånger dagligen.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

5. Förhindra blodproppsbildning i blodet vid följande situationer:

❖ Vid operationer eller vid begränsad rörlighet på grund av sjukdom

- Dosen beror på hur benägen du är att bilda blodproppar. Du kommer att ges 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Om du ska opereras kommer din första injektion normalt att ges 2 timmar eller 12 timmar före operationen.
- Om du har begränsad rörlighet på grund av sjukdom ges du normal 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

❖ Efter hjärtinfarkt

Thorinane kan användas för två typer av hjärtinfarkter som kallas STEMI (akut hjärtinfarkt med ST-höjning) och NSTEMI (akut hjärtinfarkt utan ST-höjning). Mängden Thorinane du får beror på din ålder och typen av hjärtinfarkt du haft.

Hjärtinfarkt av typen NSTEMI:

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI, om du är under 75 år:

- En startdos på 3000 IE (30 mg) Thorinane ges som injektion i en ven.
- Samtidigt ges du också Thorinane som en injektion under huden (subkutan injektion). Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI om du är 75 år eller äldre:

- Normaldosen är 75 IE (0,75 mg) per kilogram kroppsvikt, var 12:e timme.
- Maximal mängd av Thorinane som ges med de första två injektionerna är 7500 IE (75 mg).
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

För patienter som genomgår en kranskärlsoperation via perifera kärl (perkutan koronarintervention):

Beroende på när du senast fick Thorinane kan din läkare besluta att ge ytterligare en THORINANE-dos innan operationen. Det görs via injektion i en ven.

6. Förhindra blodproppar från att bildas i slangar på din dialysmaskin

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt.

Thorinane tillsätts i slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysomgång.

Mängden räcker oftast för en 4-timmarsdialys. Men läkaren kan ge dig en ytterligare dos på 50 IE till 100 IE (0,5 till 1 mg) per kilogram kroppsvikt, vid behov.

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmer. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste

injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.

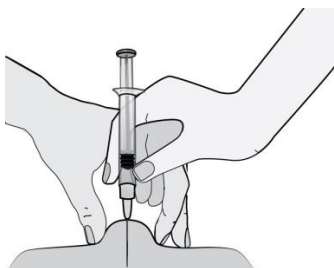


Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

Byte av blodförtunnande medel (antikoagulantia)

- *Byte från Thorinane till blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin)*
Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR och talar utifrån det om för dig när du ska sluta med Thorinane.

- *Byte från blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin) till Thorinane*
Sluta ta vitamin K-antagonisten. Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR talar utifrån det om när du ska börja med Thorinane.
- *Byte från Thorinane till behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen*
Sluta ta Thorinane - Börja med direktverkande blodförtunnande medlet 0-2 timmar före den tid då du skulle ha tagit nästa injektion, och fortsatt därefter med normaldosering.
- *Byte från behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen till Thorinane*
Sluta ta det direktverkande blodförtunnande medlet. Påbörja inte behandling med Thorinane förrän 12 timmar efter den sista dosen med det direktverkande blodförtunnande medlet.

Användning för barn och ungdomar

Effekt och säkerhet har inte undersökts hos barn och ungdomar.

Om du använt för stor mängd av Thorinane

Om du tror att du har använt för stor eller för liten mängd av Thorinane ska du informera läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal omedelbart, även om du inte har några symtom. Om ett barn injicerar eller sväljer detta läkemedel av misstag uppsök omedelbart akutnottagning.

Om du har glömt att använda Thorinane

Om du har glömt att ge dig själv en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Ge inte dig själv en dubbel dos för att kompensera för glömd dos. För att göra det lättare att inte glömma bort en dos kan du föra dagbok.

Om du slutar att använda Thorinane

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal. Det är viktigt att du fortsätter använda Thorinane tills läkaren beslutar att behandlingen ska avslutas. Om du avbryter behandlingen kan du få en blodpropp vilket kan vara mycket farligt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom andra liknande läkemedel kan Thorinane orsaka blödning som kan vara livshotande. I vissa fall är blödningen inte uppenbar.

Om du får en blödning som inte upphör av sig själv eller om du får symtom på blodförlust (uttalad svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad), kontakta din läkare omedelbart. Läkare kan besluta att hålla dig under särskild observation eller byta ut ditt läkemedel.

Sluta använda Thorinane och prata med en läkare eller sjuksköterska direkt om du får några allvarliga allergiska reaktioner (såsom andningssvårigheter, svullnad av läppar, mun, hals eller ögon).

Du ska meddela din läkare direkt:

- Om du har några tecken på blodpropp i en blodådra såsom:
 - krampsmärta, rodnad, värme eller svullnad i ett av dina ben – dessa är symtom på djup ventrombos
 - andfäddhet, bröstsmärta, svimning eller upphostning av blod – dessa är symtom på blodpropp i lungan
- Om du har en smärtsam rodnad med mörkröda fläckar under huden som inte försvinner när du trycker på dem.

Din läkare kan begära att du tar ett blodprov för att kontrollera mängden blodplättar.

Översikt över möjliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Blödning
- Ökning av leverenzym

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Du får blåmärken lättare än vanligt. Detta kan bero på problem med låg nivå av blodplättar.
- Rosa fläckar på huden. Dessa uppträder oftare på ställen där Thorinane har injicerats.
- Nässelutslag
- Kliande röd hud
- Blåmärke eller smärta vid injektionsstället.
- Minskning av röda blodkroppar
- Höga nivåer av blodplättar
- Huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Plötslig svår huvudvärk. Detta kan vara ett tecken på blödning i hjärnan.
- En ömmande känsla eller svullnad i buken. Du kan ha en blödning i magen.
- Irriterad hud (lokal irritation)
- Hud eller ögon gulnar och urinen blir mörkare. Detta kan bero på leverproblem

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Svår allergisk reaktion. Symtom kan omfatta: hudutslag, svällning eller andningssvårigheter, svullnad i läppar, ansikte, svalg eller tunga.
- Ökad kaliumnivå i blodet. Detta är troligare hos personer med njurproblem eller diabetes. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Ökning av antalet eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Hårfall.
- Osteoporos (benskörhet) efter lång tids användning.
- Stickande känsla, domningar och muskelsvaghet (särskilt i underkroppen) när du fått spinal punktion eller spinalbedövning.
- Förlorad kontroll över blås- eller tarmfunktion (så att du inte kan kontrollera när du går på toaletten).
- Förhårdnad eller klump vid injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thorinane ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning ska lösningen användas inom 8 timmar.

Använd inte detta läkemedel om lösningens utseende ändrats.

Thorinane förfylld spruta är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man

kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enoxaparinnatrium.
En ml innehåller 100 mg enoxaparinnatrium.
En förfylld spruta med 0,4 ml innehåller 4000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

0,4 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutcylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en svart kolvstång av polypropylen.

Tillgängligt i förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Aten, 15771,
Grekland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Thorinane 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvätska, lösning enoxaparinatrium

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thorinane är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane
3. Hur du använder Thorinane
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thorinane ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thorinane är och vad det används för

Thorinane innehåller den aktiva substansen som heter enoxaparinatrium som är en lågmolekylär heparin.

Thorinane fungerar på två sätt.

- 1) Det hindrar befintliga blodproppar från att bli större. Detta gör det lättare för kroppen att bryta ner dem och hindra dem från att orsaka skada.
- 2) Det förhindrar att blodproppar bildas i blodet.

Thorinane kan användas för att:

- Behandla blodproppar som finns i ditt blod
- Förhindra att blodproppar bildas i blodet i följande situationer:
 - före och efter en operation
 - när du är akut sjuk och kommer ha begränsad rörlighet under en period
 - när du har instabil angina (ett tillstånd med otillräcklig blodtillförsel till hjärtat)
 - efter en hjärtinfarkt

Förhindra blodproppsbildning i slangar i en dialysmaskin (används för personer med svåra njurproblem).

2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane

Använd inte Thorinane

- - Om du är allergisk mot enoxaparinatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Exempel på tecken på allergisk reaktion: utslag, svälj- eller andningssvårigheter, uppsvullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga.
- Om du är allergisk mot heparin eller andra lågmolekylära hepariner såsom nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Om du har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar – denna reaktion kallas heparininducerad trombocytopeni – de senaste 100 dagarna eller om du har antikroppar mot enoxaparinatrium i blodet.
- Om du blöder ymnigt eller har ökad blödningsbenägenhet (såsom vid magsår eller nyligen genomgången hjärn- eller ögonoperation), om du nyligen har haft hjärnblödning.

Varningar och försiktighet

Thorinane ska inte användas såsom likvärdigt med andra mediciner inom gruppen lågmolekylära hepariner. Det beror på att de inte är exakt lika och inte har samma verkan och användaranvisningar.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Thorinane om:

- du någon gång har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar
- du ska genomgå en operation där epidural- eller spinalbedövning eller lumbalpunktion används (se avsnitt "Operationer och bedövningsmedel"): uppehåll mellan behandling med THORINANE och denna procedur ska respekteras.
- du har en hjärtklaffprotes
- du har endokardit (infektion i hjärtats klaffar)
- du någon gång har haft magsår
- du nyligen haft en stroke
- om du har högt blodtryck
- om du har diabetes eller problem med blodkärlen i ögat orsakad av diabetes (diabetesretinopati)
- du nyligen har genomgått en operation i ögonen eller hjärnan
- du är äldre (över 65 år) och särskilt om du är över 75 år
- du har problem med njurarna
- du har problem med levern
- om du är underviktig eller överviktig
- du har förhöjda kaliumnivåer i blodet (kan kontrolleras med ett blodprov)
- du använder läkemedel som påverkar blödning (se avsnitt "Andra läkemedel och KLEXANE" nedan).

Du kan komma att få ta blodprov innan du börjar använda det här läkemedlet och då och då medan du använder det. Det är för att kontrollera mängden blodplättar och kalium i blodet.

Andra läkemedel och Thorinane

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Warfarin – används som blodförtunnande
- Aspirin (också känt som acetylsalicylsyra eller ASA), klopido-rel eller andra läkemedel som används för att förhindra blodkoagulation (se också avsnitt 3 "Byte av antikoagulantia")
- Dextraninjektion – används som blodersättning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andra läkemedel av typen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) som används för att behandla smärta och svullnad vid ledinflammation (artrit) och andra tillstånd
- Läkemedel som ökar kaliumnivån i blodet, såsom kaliumsalter, vätskedrivande medel, vissa hjärtmediciner.

Operationer och bedövningsmedel

Om du ska genomgå lumbalpunktion eller en operation där epidural- eller spinalbedövning används ska du tala om för läkaren att du använder detta läkemedel. Se "Använd inte Thorinane". Tala också om för läkaren om du har problem med ryggraden eller om du någonsin genomgått en ryggradsoperation.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid och har en hjärtklaffprotes kan du ha ökad risk att bilda blodproppar. Din läkare bör diskutera detta med dig.

Om du ammar eller planerar att göra det bör du rådfråga din läkare först.

Körförmåga och användning av maskiner

Thorinane har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det rekommenderas att namn och satsnummer på produkten du använder antecknas av sjukvårdspersonalen.

Thorinane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Thorinane

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Att använda detta läkemedel

- Det är vanligtvis läkaren eller sjuksköterskan som ger dig Thorinane eftersom det ges som en injektion.
- När du går hem kan du behöva fortsätta använda detta läkemedel och ta det själv (se anvisningar nedan om hur du gör detta).
- Thorinane ges vanligtvis som en injektion under huden (subkutant).
- Thorinane kan ges som injektion i en ven (intravenöst) efter vissa typer av hjärtinfarkter eller operationer.
- Thorinane kan ges till slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysbehandling.

Injicera inte Thorinane i en muskel

Hur mycket du kommer att få

- Läkaren avgör hur stor mängd Thorinane du får. Hur stor mängd läkemedel du får beror på orsaken till att det används.
- Om du har problem med njurarna kan du få en mindre mängd av Thorinane.

7. Behandling av blodproppar

- Normaldos är 150 IE (1,5 mg) per kilogram kroppsvikt per dag, eller 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt två gånger dagligen.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

8. Förhindra blodproppsbildning i blodet vid följande situationer:

❖ Vid operationer eller vid begränsad rörlighet på grund av sjukdom

- Dosen beror på hur benägen du är att bilda blodproppar. Du kommer att ges 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Om du ska opereras kommer din första injektion normalt att ges 2 timmar eller 12 timmar före operationen.
- Om du har begränsad rörlighet på grund av sjukdom ges du normal 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

❖ Efter hjärtinfarkt

Thorinane kan användas för två typer av hjärtinfarkter som kallas STEMI (akut hjärtinfarkt med ST-höjning) och NSTEMI (akut hjärtinfarkt utan ST-höjning). Mängden Thorinane du får beror på din ålder och typen av hjärtinfarkt du haft.

Hjärtinfarkt av typen NSTEMI:

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI, om du är under 75 år:

- En startdos på 3000 IE (30 mg) Thorinane ges som injektion i en ven.
- Samtidigt ges du också Thorinane som en injektion under huden (subkutan injektion). Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI om du är 75 år eller äldre:

- Normaldosen är 75 IE (0,75 mg) per kilogram kroppsvikt, var 12:e timme.
- Maximal mängd av Thorinane som ges med de första två injektionerna är 7500 IE (75 mg).
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

För patienter som genomgår en kranskärlsoperation via perifera kärl (perkutan koronarintervention):

Beroende på när du senast fick Thorinane kan din läkare besluta att ge ytterligare en THORINANE-dos innan operationen. Det görs via injektion i en ven.

9. Förhindra blodproppar från att bildas i slangar på din dialysmaskin

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt.

Thorinane tillsätts i slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysomgång.

Mängden räcker oftast för en 4-timmarsdialys. Men läkaren kan ge dig en ytterligare dos på 50 IE till 100 IE (0,5 till 1 mg) per kilogram kroppsvikt, vid behov.

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, väskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste

injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.

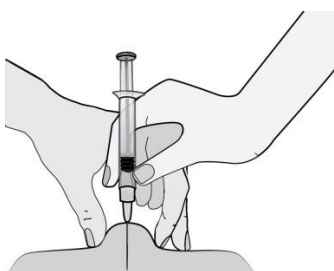


Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.
- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lagg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

Byte av blodförtunnande medel (antikoagulantia)

- *Byte från Thorinane till blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin)*
Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR och talar utifrån det om för dig när du ska sluta med Thorinane.

- *Byte från blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin) till Thorinane*
Sluta ta vitamin K-antagonisten. Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR talar utifrån det om när du ska börja med Thorinane.
- *Byte från Thorinane till behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen*
Sluta ta Thorinane - Börja med direktverkande blodförtunnande medlet 0-2 timmar före den tid då du skulle ha tagit nästa injektion, och fortsatt därefter med normaldosering.
- *Byte från behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen till Thorinane*
Sluta ta det direktverkande blodförtunnande medlet. Påbörja inte behandling med Thorinane förrän 12 timmar efter den sista dosen med det direktverkande blodförtunnande medlet.

Användning för barn och ungdomar

Effekt och säkerhet har inte undersökts hos barn och ungdomar.

Om du använt för stor mängd av Thorinane

Om du tror att du har använt för stor eller för liten mängd av Thorinane ska du informera läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal omedelbart, även om du inte har några symtom. Om ett barn injicerar eller sväljer detta läkemedel av misstag uppsök omedelbart akutnottagning.

Om du har glömt att använda Thorinane

Om du har glömt att ge dig själv en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Ge inte dig själv en dubbel dos för att kompensera för glömd dos. För att göra det lättare att inte glömma bort en dos kan du föra dagbok.

Om du slutar att använda Thorinane

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal. Det är viktigt att du fortsätter använda Thorinane tills läkaren beslutar att behandlingen ska avslutas. Om du avbryter behandlingen kan du få en blodpropp vilket kan vara mycket farligt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom andra liknande läkemedel kan Thorinane orsaka blödning som kan vara livshotande. I vissa fall är blödningen inte uppenbar.

Om du får en blödning som inte upphör av sig själv eller om du får symtom på blodförlust (uttalad svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad), kontakta din läkare omedelbart. Läkare kan besluta att hålla dig under särskild observation eller byta ut ditt läkemedel.

Sluta använda Thorinane och prata med en läkare eller sjuksköterska direkt om du får några allvarliga allergiska reaktioner (såsom andningssvårigheter, svullnad av läppar, mun, hals eller ögon).

Du ska meddela din läkare direkt:

- Om du har några tecken på blodpropp i en blodådra såsom:
 - krampsmärta, rodnad, värme eller svullnad i ett av dina ben – dessa är symtom på djup ventrombos
 - andfåddhet, bröstsmärta, svimning eller upphostning av blod – dessa är symtom på blodpropp i lungan
- Om du har en smärtsam rodnad med mörkröda fläckar under huden som inte försvinner när du trycker på dem.

Din läkare kan begära att du tar ett blodprov för att kontrollera mängden blodplättar.

Översikt över möjliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Blödning
- Ökning av leverenzym

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Du får blåmärken lättare än vanligt. Detta kan bero på problem med låg nivå av blodplättar.
- Rosa fläckar på huden. Dessa uppträder oftare på ställen där Thorinane har injicerats.
- Nässelutslag
- Kliande röd hud
- Blåmärke eller smärta vid injektionsstället.
- Minskning av röda blodkroppar
- Höga nivåer av blodplättar
- Huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Plötslig svår huvudvärk. Detta kan vara ett tecken på blödning i hjärnan.
- En ömmande känsla eller svullnad i buken. Du kan ha en blödning i magen.
- Irriterad hud (lokal irritation)
- Hud eller ögon gulnar och urinen blir mörkare. Detta kan bero på leverproblem

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Svår allergisk reaktion. Symtom kan omfatta: hudutslag, svällning eller andningssvårigheter, svullnad i läppar, ansikte, svalg eller tunga.
- Ökad kaliumnivå i blodet. Detta är troligare hos personer med njurproblem eller diabetes. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Ökning av antalet eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Hårfall.
- Osteoporos (benskörhet) efter lång tids användning.
- Stickande känsla, domningar och muskelsvaghet (särskilt i underkroppen) när du fått spinal punktion eller spinalbedövning.
- Förlorad kontroll över blås- eller tarmfunktion (så att du inte kan kontrollera när du går på toaletten).
- Förhårdnad eller klump vid injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thorinane ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning ska lösningen användas inom 8 timmar.

Använd inte detta läkemedel om lösningens utseende ändrats.

Thorinane förfylld spruta är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man

kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enoxaparinnatrium.
En ml innehåller 100 mg enoxaparinnatrium.
En förfylld spruta med 0,6 ml innehåller 6000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

0,6 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutcylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummiprop och en svart kolvstång av polypropylen.

Tillgängligt i förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Aten, 15771,
Grekland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Thorinane 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvätska, lösning enoxaparinatrium

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thorinane är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane
3. Hur du använder Thorinane
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thorinane ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thorinane är och vad det används för

Thorinane innehåller den aktiva substansen som heter enoxaparinatrium som är en lågmolekylär heparin.

Thorinane fungerar på två sätt.

- 1) Det hindrar befintliga blodproppar från att bli större. Detta gör det lättare för kroppen att bryta ner dem och hindra dem från att orsaka skada.
- 2) Det förhindrar att blodproppar bildas i blodet.

Thorinane kan användas för att:

- Behandla blodproppar som finns i ditt blod
- Förhindra att blodproppar bildas i blodet i följande situationer:
 - före och efter en operation
 - när du är akut sjuk och kommer ha begränsad rörlighet under en period
 - när du har instabil angina (ett tillstånd med otillräcklig blodtillförsel till hjärtat)
 - efter en hjärtinfarkt

Förhindra blodproppsbildning i slangar i en dialysmaskin (används för personer med svåra njurproblem).

2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane

Använd inte Thorinane

- Om du är allergisk mot enoxaparinatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Exempel på tecken på allergisk reaktion: utslag, svälj- eller andningssvårigheter, uppsvullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga.
- Om du är allergisk mot heparin eller andra lågmolekylära hepariner såsom nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Om du har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar – denna reaktion kallas heparininducerad trombocytopeni – de senaste 100 dagarna eller om du har antikroppar mot enoxaparinatrium i blodet.
- Om du blöder ymnigt eller har ökad blödningsbenägenhet (såsom vid magsår eller nyligen genomgången hjärn- eller ögonoperation), om du nyligen har haft hjärnblödning.

Varningar och försiktighet

Thorinane ska inte användas såsom likvärdigt med andra mediciner inom gruppen lågmolekylära hepariner. Det beror på att de inte är exakt lika och inte har samma verkan och användaranvisningar.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Thorinane om:

- du någon gång har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar
- du ska genomgå en operation där epidural- eller spinalbedövning eller lumbalpunktion används (se avsnitt "Operationer och bedövningsmedel"): uppehåll mellan behandling med THORINANE och denna procedur ska respekteras.
- du har en hjärtklaffprotes
- du har endokardit (infektion i hjärtats klaffar)
- du någon gång har haft magsår
- du nyligen haft en stroke
- om du har högt blodtryck
- om du har diabetes eller problem med blodkärlen i ögat orsakad av diabetes (diabetesretinopati)
- du nyligen har genomgått en operation i ögonen eller hjärnan
- du är äldre (över 65 år) och särskilt om du är över 75 år
- du har problem med njurarna
- du har problem med levern
- om du är underviktig eller överviktig
- du har förhöjda kaliumnivåer i blodet (kan kontrolleras med ett blodprov)
- du använder läkemedel som påverkar blödning (se avsnitt "Andra läkemedel och KLEXANE" nedan).

Du kan komma att få ta blodprov innan du börjar använda det här läkemedlet och då och då medan du använder det. Det är för att kontrollera mängden blodplättar och kalium i blodet.

Andra läkemedel och Thorinane

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Warfarin – används som blodförtunnande
- Aspirin (också känt som acetylsalicylsyra eller ASA), klopido-rel eller andra läkemedel som används för att förhindra blodkoagulation (se också avsnitt 3 "Byte av antikoagulantia")
- Dextraninjektion – används som blodersättning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andra läkemedel av typen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) som används för att behandla smärta och svullnad vid ledinflammation (artrit) och andra tillstånd
- Läkemedel som ökar kaliumnivån i blodet, såsom kaliumsalter, vätskedrivande medel, vissa hjärtmediciner.

Operationer och bedövningsmedel

Om du ska genomgå lumbalpunktion eller en operation där epidural- eller spinalbedövning används ska du tala om för läkaren att du använder detta läkemedel. Tala också om för läkaren om du har problem med ryggraden eller om du någonsin har haft en ryggradsoperation.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid och har en hjärtklaffprotes kan du ha ökad risk att bilda blodproppar. Din läkare bör diskutera detta med dig.

Om du ammar eller planerar att göra det bör du rådfråga din läkare först.

Körförmåga och användning av maskiner

Thorinane har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det rekommenderas att namn och satsnummer på produkten du använder antecknas av sjukvårdspersonalen.

Thorinane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Thorinane

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Att använda detta läkemedel

- Det är vanligtvis läkaren eller sjuksköterskan som ger dig Thorinane eftersom det ges som en injektion.
- När du går hem kan du behöva fortsätta använda detta läkemedel och ta det själv (se anvisningar nedan om hur du gör detta).
- Thorinane ges vanligtvis som en injektion under huden (subkutan).
- Thorinane kan ges som injektion i en ven (intravenöst) efter vissa typer av hjärtinfarkter eller operationer.
- Thorinane kan ges till slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysbehandling.

Injicera inte Thorinane i en muskel

Hur mycket du kommer att få

- Läkaren avgör hur stor mängd Thorinane du får. Hur stor mängd läkemedel du får beror på orsaken till att det används.
- Om du har problem med njurarna kan du få en mindre mängd av Thorinane.

1. Behandling av blodproppar

- Normaldos är 150 IE (1,5 mg) per kilogram kroppsvikt per dag, eller 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt två gånger dagligen.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

2. Förhindra blodproppsbildning i blodet vid följande situationer:

❖ Vid operationer eller vid begränsad rörlighet på grund av sjukdom

- Dosen beror på hur benägen du är att bilda blodproppar. Du kommer att ges 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Om du ska opereras kommer din första injektion normalt att ges 2 timmar eller 12 timmar före operationen.
- Om du har begränsad rörlighet på grund av sjukdom ges du normal 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

❖ Efter hjärtinfarkt

Thorinane kan användas för två typer av hjärtinfarkter som kallas STEMI (akut hjärtinfarkt med ST-höjning) och NSTEMI (akut hjärtinfarkt utan ST-höjning). Mängden Thorinane du får beror på din ålder och typen av hjärtinfarkt du haft.

Hjärtinfarkt av typen NSTEMI:

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI, om du är under 75 år:

- En startdos på 3000 IE (30 mg) Thorinane ges som injektion i en ven.
- Samtidigt ges du också Thorinane som en injektion under huden (subkutan injektion). Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI om du är 75 år eller äldre:

- Normaldosen är 75 IE (0,75 mg) per kilogram kroppsvikt, var 12:e timme.
- Maximal mängd av Thorinane som ges med de första två injektionerna är 7500 IE (75 mg).
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

För patienter som genomgår en kranskärlsoperation via perifera kärl (perkutan koronarintervention):

Beroende på när du senast fick Thorinane kan din läkare besluta att ge ytterligare en THORINANE-dos innan operationen. Det görs via injektion i en ven.

3. Förhindra blodproppar från att bildas i slangar på din dialysmaskin

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt.
- Thorinane tillsätts i slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysomgång. Mängden räcker oftast för en 4-timmarsdialys. Men läkaren kan ge dig en ytterligare dos på 50 IE till 100 IE (0,5 till 1 mg) per kilogram kroppsvikt, vid behov.

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmer. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken. Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste

injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.

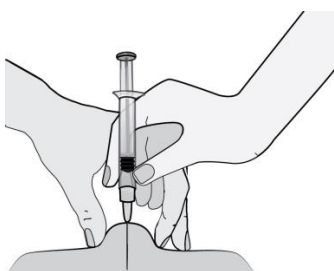


Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

Byte av blodförtunnande medel (antikoagulantia)

- *Byte från Thorinane till blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin)*
Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR och talar utifrån det om för dig när du ska sluta med Thorinane.

- *Byte från blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin) till Thorinane*
Sluta ta vitamin K-antagonisten. Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR talar utifrån det om när du ska börja med Thorinane.
- *Byte från Thorinane till behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen*
Sluta ta Thorinane - Börja med direktverkande blodförtunnande medlet 0-2 timmar före den tid då du skulle ha tagit nästa injektion, och fortsatt därefter med normaldosering.
- *Byte från behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen till Thorinane*
Sluta ta det direktverkande blodförtunnande medlet. Påbörja inte behandling med Thorinane förrän 12 timmar efter den sista dosen med det direktverkande blodförtunnande medlet.

Användning för barn och ungdomar

Effekt och säkerhet har inte undersökts hos barn och ungdomar.

Om du använt för stor mängd av Thorinane

Om du tror att du har använt för stor eller för liten mängd av Thorinane ska du informera läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal omedelbart, även om du inte har några symtom. Om ett barn injicerar eller sväljer detta läkemedel av misstag uppsök omedelbart akutnottagning.

Om du har glömt att använda Thorinane

Om du har glömt att ge dig själv en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Ge inte dig själv en dubbel dos för att kompensera för glömd dos. För att göra det lättare att inte glömma bort en dos kan du föra dagbok.

Om du slutar att använda Thorinane

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal. Det är viktigt att du fortsätter använda Thorinane tills läkaren beslutar att behandlingen ska avslutas. Om du avbryter behandlingen kan du få en blodpropp vilket kan vara mycket farligt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom andra liknande läkemedel kan Thorinane orsaka blödning som kan vara livshotande. I vissa fall är blödningen inte uppenbar.

Om du får en blödning som inte upphör av sig själv eller om du får symtom på blodförlust (uttalad svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad), kontakta din läkare omedelbart. Läkare kan besluta att hålla dig under särskild observation eller byta ut ditt läkemedel.

Sluta använda Thorinane och prata med en läkare eller sjuksköterska direkt om du får några allvarliga allergiska reaktioner (såsom andningssvårigheter, svullnad av läppar, mun, hals eller ögon).

Du ska meddela din läkare direkt:

- Om du har några tecken på blodpropp i en blodådra såsom:
 - krampsmärta, rodnad, värme eller svullnad i ett av dina ben – dessa är symtom på djup ventrombos
 - andfåddhet, bröstsmärta, svimning eller upphostning av blod – dessa är symtom på blodpropp i lungan
- Om du har en smärtsam rodnad med mörkröda fläckar under huden som inte försvinner när du trycker på dem.

Din läkare kan begära att du tar ett blodprov för att kontrollera mängden blodplättar.

Översikt över möjliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Blödning
- Ökning av leverenzym

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Du får blåmärken lättare än vanligt. Detta kan bero på problem med låg nivå av blodplättar.
- Rosa fläckar på huden. Dessa uppträder oftare på ställen där Thorinane har injicerats.
- Nässelutslag
- Kliande röd hud
- Blåmärke eller smärta vid injektionsstället.
- Minskning av röda blodkroppar
- Höga nivåer av blodplättar
- Huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Plötslig svår huvudvärk. Detta kan vara ett tecken på blödning i hjärnan.
- En ömmande känsla eller svullnad i buken. Du kan ha en blödning i magen.
- Irriterad hud (lokal irritation)
- Hud eller ögon gulnar och urinen blir mörkare. Detta kan bero på leverproblem

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Svår allergisk reaktion. Symtom kan omfatta: hudutslag, svällning eller andningssvårigheter, svullnad i läppar, ansikte, svalg eller tunga.
- Ökad kaliumnivå i blodet. Detta är troligare hos personer med njurproblem eller diabetes. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Ökning av antalet eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Håravfall.
- Osteoporos (benskörhet) efter lång tids användning.
- Stickande känsla, domningar och muskelsvaghet (särskilt i underkroppen) när du fått spinal punktion eller spinalbedövning.
- Förlorad kontroll över blås- eller tarmfunktion (så att du inte kan kontrollera när du går på toaletten).
- Förhårdnad eller klump vid injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thorinane ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning ska lösningen användas inom 8 timmar.

Använd inte detta läkemedel om lösningens utseende ändrats.

Thorinane förfylld spruta är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man

kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enoxaparinnatrium.
En ml innehåller 100 mg enoxaparinnatrium.
En förfylld spruta med 0,8 ml innehåller 8000 IE (80 mg) enoxaparinnatrium.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

0,8 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutcylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en svart kolvstång av polypropylen.

Tillgängligt i förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Aten, 15771,
Grekland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Thorinane 10 000 IE (100 mg)/1,0 ml injektionsvätska, lösning enoxaparinatrium

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thorinane är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane
3. Hur du använder Thorinane
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thorinane ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thorinane är och vad det används för

Thorinane innehåller den aktiva substansen som heter enoxaparinatrium som är en lågmolekylär heparin.

Thorinane fungerar på två sätt.

- 1) Det hindrar befintliga blodproppar från att bli större. Detta gör det lättare för kroppen att bryta ner dem och hindra dem från att orsaka skada.
- 2) Det förhindrar att blodproppar bildas i blodet.

Thorinane kan användas för att:

- Behandla blodproppar som finns i ditt blod
- Förhindra att blodproppar bildas i blodet i följande situationer:
 - före och efter en operation
 - när du är akut sjuk och kommer ha begränsad rörlighet under en period
 - när du har instabil angina (ett tillstånd med otillräcklig blodtillförsel till hjärtat)
 - efter en hjärtinfarkt

Förhindra blodproppsbildning i slangar i en dialysmaskin (används för personer med svåra njurproblem).

2. Vad du behöver veta innan du använder Thorinane

Använd inte Thorinane

- - Om du är allergisk mot enoxaparinatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Exempel på tecken på allergisk reaktion: utslag, svälj- eller andningssvårigheter, uppsvullnad av läppar, ansikte, hals eller tunga.
- Om du är allergisk mot heparin eller andra lågmolekylära hepariner såsom nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Om du har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar – denna reaktion kallas heparininducerad trombocytopeni – de senaste 100 dagarna eller om du har antikroppar mot enoxaparinatrium i blodet.
- Om du blöder ymnigt eller har ökad blödningsbenägenhet (såsom vid magsår eller nyligen genomgången hjärn- eller ögonoperation), om du nyligen har haft hjärnblödning.

Varningar och försiktighet

Thorinane ska inte användas såsom likvärdigt med andra mediciner inom gruppen lågmolekylära hepariner. Det beror på att de inte är exakt lika och inte har samma verkan och användaranvisningar.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Thorinane om:

- du någon gång har reagerat på heparin med kraftig minskning av antalet blodplättar
- du ska genomgå en operation där epidural- eller spinalbedövning eller lumbalpunktion används (se avsnitt "Operationer och bedövningsmedel"): uppehåll mellan behandling med THORINANE och denna procedur ska respekteras.
- du har en hjärtklaffprotes
- du har endokardit (infektion i hjärtats klaffar)
- du någon gång har haft magsår
- du nyligen haft en stroke
- om du har högt blodtryck
- om du har diabetes eller problem med blodkärlen i ögat orsakad av diabetes (diabetesretinopati)
- du nyligen har genomgått en operation i ögonen eller hjärnan
- du är äldre (över 65 år) och särskilt om du är över 75 år
- du har problem med njurarna
- du har problem med levern
- om du är underviktig eller överviktig
- du har förhöjda kaliumnivåer i blodet (kan kontrolleras med ett blodprov)
- du använder läkemedel som påverkar blödning (se avsnitt "Andra läkemedel och KLEXANE" nedan).

Du kan komma att få ta blodprov innan du börjar använda det här läkemedlet och då och då medan du använder det. Det är för att kontrollera mängden blodplättar och kalium i blodet.

Andra läkemedel och Thorinane

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Warfarin – används som blodförtunnande
- Aspirin (också känt som acetylsalicylsyra eller ASA), klopido-rel eller andra läkemedel som används för att förhindra blodkoagulation (se också avsnitt 3 "Byte av antikoagulantia")
- Dextraninjektion – används som blodersättning
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andra läkemedel av typen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) som används för att behandla smärta och svullnad vid ledinflammation (artrit) och andra tillstånd
- Läkemedel som ökar kaliumnivån i blodet, såsom kaliumsalter, vätskedrivande medel, vissa hjärtmediciner.

Operationer och bedövningsmedel

Om du ska genomgå lumbalpunktion eller en operation där epidural- eller spinalbedövning används ska du tala om för läkaren att du använder detta läkemedel. Se "Använd inte Thorinane". Tala också om för läkaren om du har problem med ryggraden eller om du någonsin genomgått en ryggradsoperation.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid och har en hjärtklaffprotes kan du ha ökad risk att bilda blodproppar. Din läkare bör diskutera detta med dig.

Om du ammar eller planerar att göra det bör du rådfråga din läkare först.

Körförmåga och användning av maskiner

Thorinane har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det rekommenderas att namn och satsnummer på produkten du använder antecknas av sjukvårdspersonalen.

Thorinane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Thorinane

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Att använda detta läkemedel

- Det är vanligtvis läkaren eller sjuksköterskan som ger dig Thorinane eftersom det ges som en injektion.
- När du går hem kan du behöva fortsätta använda detta läkemedel och ta det själv (se anvisningar nedan om hur du gör detta).
- Thorinane ges vanligtvis som en injektion under huden (subkutan).
- Thorinane kan ges som injektion i en ven (intravenöst) efter vissa typer av hjärtinfarkter eller operationer.
- Thorinane kan ges till slangen som lämnar kroppen (artärslangen) vid början av en dialysbehandling.

Injicera inte Thorinane i en muskel

Hur mycket du kommer att få

- Läkaren avgör hur stor mängd Thorinane du får. Hur stor mängd läkemedel du får beror på orsaken till att det används.
- Om du har problem med njurarna kan du få en mindre mängd av Thorinane.

10. Behandling av blodproppar

- Normaldos är 150 IE (1,5 mg) per kilogram kroppsvikt per dag, eller 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt två gånger dagligen.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

11. Förhindra blodproppsbildning i blodet vid följande situationer:

❖ Vid operationer eller vid begränsad rörlighet på grund av sjukdom

- Dosen beror på hur benägen du är att bilda blodproppar. Du kommer att ges 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Om du ska opereras kommer din första injektion normalt att ges 2 timmar eller 12 timmar före operationen.
- Om du har begränsad rörlighet på grund av sjukdom ges du normal 4000 IE (40 mg) Thorinane per dag.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

❖ Efter hjärtinfarkt

Thorinane kan användas för två typer av hjärtinfarkter som kallas STEMI (akut hjärtinfarkt med ST-höjning) och NSTEMI (akut hjärtinfarkt utan ST-höjning). Mängden Thorinane du får beror på din ålder och typen av hjärtinfarkt du haft.

Hjärtinfarkt av typen NSTEMI:

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI, om du är under 75 år:

- En startdos på 3000 IE (30 mg) Thorinane ges som injektion i en ven.
- Samtidigt ges du också Thorinane som en injektion under huden (subkutan injektion). Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt var 12:e timme.
- Läkaren ber dig vanligtvis att ta acetylsalicylsyra också.
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

Hjärtinfarkt av typen STEMI om du är 75 år eller äldre:

- Normaldosen är 75 IE (0,75 mg) per kilogram kroppsvikt, var 12:e timme.
- Maximal mängd av Thorinane som ges med de första två injektionerna är 7500 IE (75 mg).
- Läkaren avgör hur länge du ska använda Thorinane.

För patienter som genomgår en kranskärlsoperation via perifera kärl (perkutan koronarintervention):

Beroende på när du senast fick Thorinane kan din läkare besluta att ge ytterligare en THORINANE-dos innan operationen. Det görs via injektion i en ven.

12. Förhindra blodproppar från att bildas i slangar på din dialysmaskin

- Normaldosen är 100 IE (1 mg) per kilogram kroppsvikt.
- Thorinane tillsätts i slangen som lämnar kroppen (att ta slangen) vid början av en dialysomgång. Mängden räcker oftast för en 4-timmarsdialys. Men läkaren kan ge dig en ytterligare dos på 50 IE till 100 IE (0,5 till 1 mg) per kilogram kroppsvikt, vid behov.

Hur du ger dig själv injektioner av Thorinane

Om du kan ge detta läkemedel till dig själv kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska göra. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur man ska göra. Om du inte vet hur du ska göra, tala med läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Thorinane

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet är passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om så inte är fallet ska en annan spruta användas.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseendet har förändrats.
- Se till att vet hur stor mängd du ska injicera.
- Kontrollera magen för att se om den senaste injektionen orsakade rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskeläckage eller om den fortfarande ömmar. Tala i så fall med läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Alternera injektioner mellan bukens högra och vänstra sida. Läkemedlet ska injiceras strax under huden, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).
- Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Anvisningar för hur du ger dig själv en injektion av Thorinane

- 1) Tvätta händerna och injektionsstället med tvål och vatten. Torka dem.
- 2) Sitt eller ligg i en bekväm position så att du kan slappna av. Kontrollera att du kan se injektionsstället. Sittandes i vilfåtölj, vilstol eller säng stöttad av kuddar är idealiskt.
- 3) Välj ett ställe på vänster eller höger sida av magen. Detta bör vara minst 5 cm från naveln och ut mot sidan.

Kom ihåg: Injicera inte dig själv inom 5 cm från naveln eller runt eventuella ärr eller blåmärken.

Alternera injektionsstället mellan bukens högra och vänstra sida, beroende på var den senaste injektionen gavs.

- 4) Ta försiktigt av nålskyddet från sprutan. Kasta nålskyddet. Sprutan är förfylld och klar att användas.

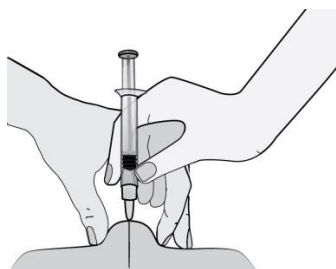


Tryck **inte** ner kolven för att få bort luftbubblor innan du injicerar dig själv. Detta kan leda till en minskad dos. När du har tagit av nålskyddet får nålen inte vidröras. Detta ser till att nålen förblir ren (steril).

- 5) Håll sprutan i den hand du skriver med (som en penna) och nyp försiktigt ihop den rengjorda huden i buken med den andra handens tumme och pekfinger så att ett hudveck bildas.

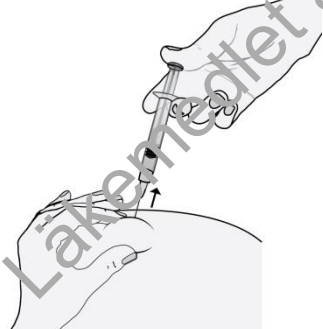
Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 6) Håll sprutan så att nålen pekar neråt (vertikalt med 90 graders vinkel). För in hela nålen i hudvecket.



- 7) Tryck ner kolven med fingret. Läkemedlet injiceras då i magens fettvävnad. Håll kvar hudvecket under hela injektionen.

- 8) Avlägsna sprutan genom att dra den rakt ut.



Gnid inte injektionsstället efter injektionen för att undvika blåmärken.

- 9) Lägg den använda sprutan tillsammans med skyddshöljet i den medföljande behållaren för stickande/skärande avfall. Stäng locket på behållaren väl och placera behållaren utom räckhåll för barn.

Byte av blodförtunnande medel (antikoagulantia)

- *Byte från Thorinane till blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin)*
Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR och talar utifrån det om för dig när du ska sluta med Thorinane.

- *Byte från blodförtunnande medel av typen vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin) till Thorinane*
Sluta ta vitamin K-antagonisten. Läkaren begär att du tar ett blodprov som kallas INR talar utifrån det om när du ska börja med Thorinane.
- *Byte från Thorinane till behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen*
Sluta ta Thorinane - Börja med direktverkande blodförtunnande medlet 0-2 timmar före den tid då du skulle ha tagit nästa injektion, och fortsatt därefter med normaldosering.
- *Byte från behandling med direktverkande blodförtunnande medel som tas via munnen till Thorinane*
Sluta ta det direktverkande blodförtunnande medlet. Påbörja inte behandling med Thorinane förrän 12 timmar efter den sista dosen med det direktverkande blodförtunnande medlet.

Användning för barn och ungdomar

Effekt och säkerhet har inte undersökts hos barn och ungdomar.

Om du använt för stor mängd av Thorinane

Om du tror att du har använt för stor eller för liten mängd av Thorinane ska du informera läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal omedelbart, även om du inte har några symptom. Om ett barn injicerar eller sväljer detta läkemedel av misstag uppsök omedelbart akutnottagning.

Om du har glömt att använda Thorinane

Om du har glömt att ge dig själv en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Ge inte dig själv en dubbel dos för att kompensera för glömd dos. För att göra det lättare att inte glömma bort en dos kan du föra dagbok.

Om du slutar att använda Thorinane

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal. Det är viktigt att du fortsätter använda Thorinane tills läkaren beslutar att behandlingen ska avslutas. Om du avbryter behandlingen kan du få en blodpropp vilket kan vara mycket farligt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom andra liknande läkemedel kan Thorinane orsaka blödning som kan vara livshotande. I vissa fall är blödningen inte uppenbar.

Om du får en blödning som inte upphör av sig själv eller om du får symptom på blodförlust (uttalad svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad), kontakta din läkare omedelbart. Läkare kan besluta att hålla dig under särskild observation eller byta ut ditt läkemedel.

Sluta använda Thorinane och prata med en läkare eller sjuksköterska direkt om du får några allvarliga allergiska reaktioner (såsom andningssvårigheter, svullnad av läppar, mun, hals eller ögon).

Du ska meddela din läkare direkt:

- Om du har några tecken på blodpropp i en blodådra såsom:
 - krampsmärta, rodnad, värme eller svullnad i ett av dina ben – dessa är symptom på djup ventrombos
 - andfåddhet, bröstsmärta, svimning eller upphostning av blod – dessa är symptom på blodpropp i lungan
- Om du har en smärtsam rodnad med mörkröda fläckar under huden som inte försvinner när du trycker på dem.

Din läkare kan begära att du tar ett blodprov för att kontrollera mängden blodplättar.

Översikt över möjliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Blödning
- Ökning av leverenzymmer

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Du får blåmärken lättare än vanligt. Detta kan bero på problem med låg nivå av blodplättar.
- Rosa fläckar på huden. Dessa uppträder oftare på ställen där Thorinane har injicerats.
- Nässelutslag
- Kliande röd hud
- Blåmärke eller smärta vid injektionsstället.
- Minskning av röda blodkroppar
- Höga nivåer av blodplättar
- Huvudvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Plötslig svår huvudvärk. Detta kan vara ett tecken på blödning i hjärnan.
- En ömmande känsla eller svullnad i buken. Du kan ha en blödning i magen.
- Irriterad hud (lokal irritation)
- Hud eller ögon gulnar och urinen blir mörkare. Detta kan bero på leverproblem

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Svår allergisk reaktion. Symtom kan omfatta: hudutslag, svalg- eller andningssvårigheter, svullnad i läppar, ansikte, svalg eller tunga.
- Ökad kaliumnivå i blodet. Detta är troligare hos personer med njurproblem eller diabetes. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Ökning av antalet eosinofiler (en typ av vita blodkroppar) i blodet. Din läkare kan kontrollera detta med ett blodprov.
- Håravfall.
- Osteoporos (benskörhet) efter lång tids användning.
- Stickande känsla, domningar och muskelsvaghet (särskilt i underkroppen) när du fått spinal punktion eller spinalbedövning.
- Förlorad kontroll över blås- eller tarmfunktion (så att du inte kan kontrollera när du går på toaletten).
- Förhårdnad eller klump vid injektionsstället.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thorinane ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning ska lösningen användas inom 8 timmar.

Använd inte detta läkemedel om lösningens utseende ändrats.

Thorinane förfylld spruta är endast avsedda för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enoxaparinnatrium.
En ml innehåller 100 mg enoxaparinnatrium.
En förfylld spruta med 1,0 ml innehåller 10 000 IE (100 mg) enoxaparinnatrium.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

1,0 ml lösning i en klar, färglös graderad sprutecylinder av neutralt typ I-glas med fastsatt nål och nålskydd försluten med klorobutylgummipropp och en svart kolvstång av polypropylen.

Tillgängligt i förpackningar med 2 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

National and Kapodistrian University of Athens,
Department of Chemistry, Service Laboratory "Chemical Analysis - Quality Control"
Panepistimiopolis Zografou,
Aten, 15771,
Grekland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.