

KISA ÜRÜN B LG S

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sa layacaktır. Sa lık mesle i mensuplarının üpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

OKSAPAR 6000 anti-Xa IU/0.6 ml Enjeksiyonluk Çözelti çeren Kullanıma Hazır Enjektör

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

1 ml çözelti, 10000 anti-Xa IU'ya e de er 100 mg enoksaparin sodyum içerir. Her bir 0.6 ml çözelti içeren kullanıma hazır enjektör 6000 anti-Xa IU'ya e de er 60 mg enoksaparin sodyum içerir.

Enoksaparin sodyum, domuz ba ırsak mukozasından türetilen heparin benzil esterinin alkalik depolimerizasyonu ile elde edilen biyolojik bir maddedir.

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖT K FORM

Kullanıma Hazır Enjektör

Berrak, renksiz veya açık sarı çözelti

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Venöz tromboemboli profilaksisinde (venlerde pıhtı olu umunun önlenmesi) özellikle bazı i lemler, örne in ortopedik veya genel cerrahi sonrası
- Kalp yetmezli i, solunum yetmezli i, çe itli enfeksiyonlar ve romatizmal hastalıkları içeren akut medikal hastalıklar nedeniyle yata a ba lı hastaların venöz tromboembolisinin profilaksisinde
- Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dola ımda tromboz olu umunun önlenmesinde
- Beraberinde pulmoner emboli geli mi veya geli memi derin ven trombozunun tedavisinde
- Kararsız angina ve Q dalgasız (miyokard nekrozu bulunmasına kar ın EKG de Q dalgasının geli medi i) miyokard infarktüsü tedavisinde aspirin ile birlikte verilmelidir.
- Medikal olarak tedavi edilen ya da daha sonra Perkütan Koroner Giri im uygulanan hastalar da dahil olmak üzere, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsünün (STEMI) tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

- Cerrahi hastalarında venöz tromboz profilaksisi:

Orta derecede tromboemboli riski olan hastalarda (örn. abdominal cerrahi), önerilen enoksaparin sodyum dozu subkütan enjeksiyon yoluyla günde bir kez 20 mg ya da 40 mg'dır. Genel cerrahi girişimlerinde, ilk doz operasyondan 2 saat önce uygulanmalıdır.

Yüksek derecede tromboemboli riski olan hastalarda (örn. ortopedik cerrahi) subkütan enjeksiyon yoluyla verilmesi önerilen enoksaparin sodyum dozu, cerrahiden 12 saat önce başlatılan ve cerrahiden 12-24 saat sonra devam edilen günde bir kez 40 mg'dır.

Enoksaparin tedavisi genellikle, ortalama 7-10 gün süreyle uygulanır.

Bazı durumlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir ve tedaviye hasta trombo-emboli riski altında olmaya devam ettiği ve yatağa bağımlı kaldığı sürece devam edilmelidir.

İlk tedaviyi takiben günde bir kez 40 mg ile 3 hafta süreyle devam ettirilen tedavinin ortopedik cerrahide yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Spinal/Epidural Anestezi ve Perkütan Koroner Revaskülarizasyon girişimlerinde doz uygulama aralıklarıyla ilgili özel öneriler için: bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümü.

- Medikal hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi:

Önerilen doz subkütan enjeksiyon yoluyla günde bir kez 40 mg'dır.

Enoksaparin sodyum ile tedavi en az 6 gün süreyle uygulanır ve hasta tam hareket kazanana kadar, en fazla 14 gün süreyle devam edilir.

- Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımda tromboz oluşumunun engellenmesi:

Önerilen doz 1 mg/kg'dır. Yüksek hemoraji riski taşıyan hastalar için, doz ikili vasküler girişim için 0.5 mg/kg'a ve tek vasküler girişim için 0.75 mg/kg'a azaltılmalıdır. Hemodiyaliz sırasında enoksaparin sodyum, diyaliz seansının başında dolaşımın arteriyel koluna uygulanmalıdır. Uygulanan bu dozla 4 saatlik bir seans için genellikle yeterli bir etki sağlanabilmektedir. Fibrin halkalarının gözlemlendiği durumlarda 0.5 ila 1 mg/kg'lık ek bir doz uygulanabilir.

- Pulmoner emboli ile birlikte ya da tek başına derin ven trombozlarının tedavisinde:

Enoksaparin sodyum 1.5 mg/kg günde tek enjeksiyon olarak ya da 12 saatte bir 1 mg/kg doz subkütan olarak verilmelidir. Komplike tromboembolik hastalıklarda 1 mg/kg günde 2 kez verilmesi önerilir. Tedavi süresi genelde ortalama 10 gündür. Uygun olduğunda oral antikoagülan tedavisine başlanmalı ve enoksaparin tedavisi terapötik antikoagülan etki sağlanana kadar sürdürülmelidir.

- Kararsız angina ve Q dalgasız miyokard infarktüsünün tedavisi:

Önerilen enoksaparin sodyum dozu, oral aspirin (günde bir kez 100-325 mg) ile birlikte subkütan enjeksiyon yoluyla 12 saatte bir 1 mg/kg'dır.

Bu hastalarda enoksaparin sodyum ile tedavi en az 2 gün süreyle uygulanmalı ve hastanın durumu stabilize olana kadar devam ettirilmelidir. Normal tedavi süresi 2-8 gündür.

- Akut ST-segment Yükselmeli Miyokard infarktüsünün (STEM) Tedavisi:

Enoksaparin sodyumun, 30 mg'lık tek bir IV bolus ile birlikte SC yolla uygulanan 1 mg/kg'lık dozun ardından subkütan yolla 12 saatte bir 1 mg/kg (yalnızca ilk iki doz için maksimum 100 mg, ardından geriye kalan dozlar için 1 mg/kg'lık doz) dozunda uygulanması önerilmektedir. Yetmiş beş yaşın üzerindeki hastalarda önerilen dozaj için, "Yaşlılar" bölümüne bakınız.

Bir trombolitik (fibrine spesifik ya da fibrine spesifik olmayan) ile birlikte uygulandı ında, enoksaparin sodyum, fibrinolitik tedavinin başlangıcının 15 dakika öncesi ile 30 dakika sonrası arasında verilmelidir. STEM olduğu belirlendi ında, tüm hastalara hemen asetilsalisilik asit (ASA) verilmeli ve kontrendike olmaması durumunda ASA uygulamasına (günde bir kez 75 ila 325 mg) devam edilmelidir. Enoksaparin sodyum tedavisinin 8 gün boyunca ya da hasta taburcu edilinceye kadar sürdürülmesi hangisinin daha önce gerçekleştirilene bağlı olarak önerilmektedir.

Perkütan Koroner Girişim uygulanan hastalar için: subkütan yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozunun balonun çıkarılmasından 8 saatten daha kısa bir süre önce verilmiş olması durumunda herhangi bir ek doz uygulaması gerekli değildir. Subkütan yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozunun balonun çıkarılmasından 8 saatten daha uzun bir süre önce verilmiş olması durumunda, IV bolus eklinde 0.3 mg/kg'lık bir enoksaparin sodyum dozu uygulanmalıdır.

Uygulama ekli

Subkütanöz enjeksiyon:

Enoksaparin sodyum, venöz tromboembolik hastalığın önlenmesi, derin ven trombozu tedavisi, kararsız anjina ve Q dalgasız miyokard infarktüsü tedavisi ve akut ST-segment Yükselmeli Miyokard infarktüsü tedavisi için yalnızca subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

IV bolus enjeksiyonu:

Akut ST-segment Yükselmeli Miyokard infarktüsü için, tedaviye tek bir IV bolus enjeksiyonla başlanmalı ve bunun ardından hemen bir subkütan enjeksiyon uygulanmalıdır.

Arteriyel hat enjeksiyonu:

Hemodiyaliz sırasında vücut dolaşımında trombus oluşumunu önlemek amacıyla, bir diyaliz devresinin arteriyel hattı yoluyla uygulanır.

Arteriyel hatlar yoluyla uygulanmamalıdır.

Tek kullanımlık enjektör hemen kullanıma hazırdır.

Subkütan enjeksiyon tekni i:

Önceden doldurulmuş tek kullanımlık ıringalar derhal kullanım için hazırdır.

Enjeksiyon tercihen hasta yatar durumdayken yapılmalıdır. Enoksaparin sodyum derin subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Önceden doldurulmuş 20 mg ve 40 mg ıringaları kullanırken ilaç kaybını önlemek için enjeksiyondan önce ıringadan hava kabarcıklarını dı arı atmaya çalı mayınız. Uygulama sol ve sa anterolateral veya posterolateral abdominal duvar arasında dönü ümlü olarak yapılmalıdır.

ne ba parmak ile i aret parma ı arasında bastırmadan tutulan deri kıvrımına dikey olarak sonuna kadar batırılır. Bu deri kıvrımı enjeksiyon tamamlanıncaya de in bırakılmamalıdır. Uygulamadan sonra enjeksiyon yerini ovu turmayınız.

Intravenöz (Bolus) Enjeksiyon Tekni i (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Enoksaparin sodyum bir intravenöz hat yoluyla uygulanmalıdır. Di er ilaçlarla karı tırılmamalı ya da birlikte uygulanmamalıdır. Enoksaparin sodyumun di er ilaçlarla olası karı ımını önlemek üzere, ilacın giri yerini temizlemek amacıyla, intravenöz bolus şeklinde enoksaparin sodyum uygulamasından önce ve sonra seçilen intravenöz giri yeterli miktarda serum fizyolojik ya da dekstroz çözeltisiyle yıkanmalıdır. Enoksaparin sodyum, sudaki %5 dekstroz ya da normal serum fizyolojik çözeltisi (%0.9) ile güvenle uygulanabilir.

• İlk 30-mg bolus

İlk 30 mg bolus için, dereceli bir enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektör kullanarak, enjektörde yalnızca 30 mg (0.3 ml) kalacak ekilde fazla hacmi dı arıya bo altınız. Daha sonra bu 30 mg doz intravenöz hat içine do rudan enjekte edilebilir.

• Son subkütan uygulama balon i meden > 8 saat önce verildi inde, Perkütan

Koroner Giri im için ek bolus

Perkütan Koroner Girişim ile tedavi edilmekte olan hastalar için, e er son subkütan uygulama balon i meden >8 saat önce verilmi se, 3 mg/kg'lik ek bir bolus uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2: Akut STEMI Tedavisi).

Enjekte edilecek küçük hacmin do rulu unu garanti etmek için, ilacın 3 mg/ml'ye seyreltilmesi önerilmektedir.

60 mg enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektör kullanılarak 3 mg/ml'lik bir çözelti elde etmek için, a a ıdaki ekilde 50 ml'lik bir infüzyon torbası kullanılması önerilmektedir (normal serum fizyolojik çözeltisi (%0.9) ya da su içinde %5 dekstroz kullanarak):

Bir ıringayla infüzyon torbasından 30 ml çekin ve bu sıvıyı atın. 60 mg enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektörün bütün içeri ini torbada kalan 20 ml'nin içine enjekte edin. Torbanın içeri ini nazikçe karı tırın. ntravenöz hattın içine uygulamak için gereken seyreltilmi çözelti hacmini bir ıringa ile çekin.

Seyreltme tamamlandıktan sonra, enjekte edilecek miktar a a ıdaki formül kullanılarak [Seyreltilmi çözeltilinin hacmi (ml) = Hastanın a ırlı ı (kg) x 0.1] ya da a a ıdaki tablo kullanılarak hesaplanabilir. Seyreltinin kullanımdan hemen önce hazırlanması önerilmektedir.

Seyreltme tamamlandıktan sonra intravenöz hat yoluyla enjekte edilecek hacim

A ırlık (kg)	Gereken doz (0.3 mg/kg) (mg)	3 mg/ml'lik son bir konsantrasyona seyrelti inde enjekte edilecek hacim (ml)
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Böbrek yetmezli i:

(bkz. Bölüm 4.4: Böbrek Yetmezli i).

A ır böbrek yetmezli i

A ır böbrek yetmezli i (kreatinin klirensi < 30 ml/dakika) olan hastalar için a a ıdaki tablolara göre bir doz ayarlaması gerekir, zira bu hastalarda enoksaparin sodyuma maruz kalma anlamlı ölçüde artmaktadır.

Terapötik dozaj sınırları için a a ıdaki dozaj ayarlamaları önerilmektedir:

Standart Doz	A ır böbrek fonksiyon bozuklu u
Günde iki kez subkütan yolla 1 mg/kg	Günde bir kez subkütan yolla 1 mg/kg
Günde bir kez subkütan yolla 1.5 mg/kg	Günde bir kez subkütan yolla 1 mg/kg
< 75 ya ındaki akut STEMI hastalarının tedavisi için	
30 mg'lık tek bir IV bolus ile birlikte subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg'lık doz, ardından subkütan yolla günde iki kez 1 mg/kg (ilk iki subkütan dozunun her biri için max 100 mg)	30 mg'lık tek bir IV bolus ile birlikte subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg'lık doz, ardından subkütan yolla günde bir kez 1 mg/kg (yalnızca ilk subkütan dozu için max 100 mg)
>75 ya ındaki akut STEMI hastalarının tedavisi için	
Ba langıçta bolus dozu uygulanmaksızın subkütan yolla günde iki kez 0.75 mg/kg (ilk iki subkütan dozunun her biri için	Ba langıçta bolus dozu uygulanmaksızın subkütan yolla günde iki kez 1 mg/kg (yalnızca ilk subkütan dozu için max

max 75 mg)	100 mg)
------------	---------

Profilaktik dozaj sınırları için a a ıdaki dozaj ayarlamaları önerilmektedir:

Standart doz uygulaması	A ır böbrek yetmezli i
Günde bir kez subkütan yolla 40 mg	Günde bir kez subkütan yolla 20 mg
Günde bir kez subkütan yolla 20 mg	Günde bir kez subkütan yolla 20 mg

Önerilen dozaj ayarlamaları hemodiyaliz endikasyonu için geçerli de ildir.

Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezli i:

Orta dereceli böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika) ve hafif böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 50-80 ml/dakika) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemekle birlikte, dikkatli klinik izlemenin yapılması tavsiye edilmektedir.

Karaci er yetmezli i:

Klinik ara tırmalar bulunmadı ından, karaci er yetmezli i olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Enoksaparin sodyumun çocuklardaki güvenlilik ve etkilili i kanıtlanmamı tır.

Geriatrik popülasyon:

Yetmi be ya ın üzerindeki ya lı hastalarda, akut ST-segment Yükselmeli Miyokard nfarktüsü tedavisi için ba langıç IV bolus dozu uygulanmamalıdır. Ba langıç dozu subkütan yolla 12 saatte bir uygulanan 0.75 mg/kg olmalıdır (yalnızca ilk iki subkütan dozunun her biri için maksimum 75 mg, ardından geriye kalan dozlar için 0.75 mg/kg'lık doz).

Di er endikasyonlar için böbrek fonksiyon bozuklu unun olmaması halinde ya lılarda herhangi bir doz azaltılmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.4: Ya lılarda hemoraji, bölüm 4.2: Böbrek Yetmezli i”).

4.3. Kontrendikasyonlar

Enoksaparin sodyum, heparin ya da di er dü ük molekül a ırlıklı heparinler dahil olmak üzere heparin türevlerine karşı a ır duyarlılık,

Aktif majör kanama ve yakın tarihli hemorajik inme dahil olmak üzere yüksek kontrolsüz hemoraji riski ta ıyan hastalıklar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Dü ük molekül a ırlıklı heparinler üretim metodu, molekül a ırlı ı, spesifik anti-Xa aktivitesi, ünite ve doz açısından e de er olmadıklarından birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır. Farmakokinetik özellikler ve bununla ili kili biyolojik aktivitelerde (örn. anti-trombin aktivitesi ve trombosit etkile imleri) farklılıklara yol açar. Her ürünün spesifik kullanım ekline özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.

Spinal/Epidural Anestezi:

Spinal lomber ponksiyon, spinal anestezi veya epidural anestezi uygulanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin enjeksiyonu ile spinal/epidural kateter veya iğnenin yerle tirilmesi ya da çıkarılması arasında en az profilaktik doz için 12 ve tedavi dozu için 24 saat bırakılmalıdır. Böbrek yetmezli i olan hastalarda zaman aralının daha uzun olması düşünülebilir. Hastalar nörolojik bozukluğun semptom ve bulguları yönünden sık sık izlenmelidir. Eğer nörolojik bir tehlike söz konusu ise acil tedavi gereklidir.

Enoksaparin sodyum ve spinal/epidural anestezinin birlikte kullanımı ile uzun süreli ya da kalıcı paraliziye yol açan nöroaksiyel hematoma olguları bildirilmemiştir. Bu olaylar günde bir kez 40 mg veya daha düşük enoksaparin sodyum dozaj rejimleri ile nadir olarak görülmektedir. Bu risk, daha yüksek enoksaparin sodyum dozaj rejimleri, postoperatif yerle iki kateterlerin kullanımı ya da hemostazı etkileyen NSA ilaçları gibi ilave ilaçların birlikte kullanımıyla daha büyüktür (bkz. Bölüm 4.5). Ayrıca travmatik ya da tekrarlanan nöroaksiyel ponksiyonda ya da spinal operasyon veya spinal biçim bozukluğu hikayesi olan hastalarda da bu riskin arttığı düşünülmektedir.

Hekimin epidural/spinal anestezi bakımında antikoagülan uygulamaya karar vermesi halinde, belde orta hatta ağırı, sensoryel ve motor defisitler (alt ekstremitelerde uyuşukluk veya zayıflık), barsak ve/veya mesane disfonksiyonu gibi nörolojik bozukluk belirtisi ve semptomlarını saptamak üzere olağanüstü dikkat harcanmalı ve sık izleme yapılmalıdır. Hastalara yukarıdaki belirtisi ve semptomların herhangi birini ya amaları halinde derhal hekime bildirmeleri talimatı verilmelidir. Spinal hematoma belirtisi veya semptomlarından kuşulanı kullanılması halinde, ivedilikle tanı konulmalı ve omurilik dekompresyonu dahil olmak üzere tedaviye başlanmalıdır.

Hekim, tromboprolaksi için antikoagüle olmu ya da antikoagüle edilmi hastalarda nöroaksiyel müdahaleden önce potansiyel yarara karşı riski göz önünde bulundurmalıdır.

Enoksaparin sodyum ile epidural ya da spinal anestezinin birlikte kullanımından kaynaklanan potansiyel kanama riskini azaltmak için ilacın farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Kateterin yerle tirilmesi ya da çıkarılması için en uygun zaman enoksaparinin antikoagülan etkisinin düşük olduğu zamandır.

Bir kateterin yerle tirilmesi veya çıkarılması enoksaparin sodyumun DVT profilaktik dozlarının uygulanmasından sonra 10-12 saat süreyle geciktirilmelidir. Daha yüksek enoksaparin sodyum dozları (günde iki kez 1 mg/kg ya da günde bir kez 1.5 mg/kg) alan hastalar için bu sürenin daha uzun (24 saat) olması gerekecektir. Bir sonraki enoksaparin sodyum dozu kateter çıkarıldıktan en az 2 saat sonra verilmelidir.

Heparin kaynaklı trombositopeni:

Enoksaparin sodyum trombozunu etkilemediği ya da etmediği heparin kaynaklı trombositopeni öyküsü bulunan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

Heparin kaynaklı trombositopeni riski birkaç yıl süreyle devam edebilir. Eğer heparin kaynaklı trombositopeni öyküsünden kuşulanı kullanılıyorsa, in vitro trombosit agregasyonu

testlerinin sınırlı öngörücü de eri bulunmaktadır. Böyle bir olguda enoksaparin sodyum kullanma kararı ancak bu alanda bir uzman ile konsültasyon yapılarak verilmelidir.

Perkütan koroner revaskülarizasyon giri imleri:

Kararsız angina, Q dalgasız miyokard infarktüsü ve akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisi sırasında alet kullanılarak uygulanan vasküler giri imi takiben kanama riskini minimum düzeye indirmek için OKSAPAR enjeksiyon dozları arasında bırakılması önerilen zaman aralıklarına kesin olarak uyulmalıdır. Bu, Perkütan Koroner De i im sonrası ponksiyon bölgesinde hemostaz elde edilmesi açısından önemlidir. Bir kapatma aleti kullanılması durumunda, kılıf hemen çıkarılmalıdır. El ile yapılan bir kompresyon yönteminin kullanılması durumunda, kılıf IV/ subkütan yolla uygulanan son enoksaparin sodyum enjeksiyonundan 6 saat sonra çıkarılmalıdır. Enoksaparin sodyum tedavisinin sürdürülmesi durumunda, planlanan bir sonraki doz kılıfın çıkarılmasının üzerinden 6 ila 8 saat geçmeden verilmemelidir. Giri im bölgesi kanama veya hematoma olumu belirtileri açısından gözlenmelidir.

Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar:

Mekanik kalp kapak protezi olan gebe kadınlarda trombofilaksi için OKSAPAR enjeksiyonunun kullanımı yeterli olarak çalı lı mamı tır. Tromboemboli riskini azaltmak amacıyla mekanik kalp kapak protezleri olan gebe kadınlara enoksaparin (günde iki kez 1 mg/kg) verilen bir klinik ara tırmada, 8 kadından 2'sinde kapak blokajı görülmü ve bu sebeple anne ile bebek kaybedilmi tir. Trombofilaksi amacı ile enoksaparin uygulanan mekanik kalp kapak protezli gebe kadınlarda pazarlama sonrası raporlarda izole protez tromboz vakaları bildirilmi tir. Mekanik kalp kapak protezi olan gebe kadınlar tromboembolizm için yüksek risk altında bulunabilirler.

Laboratuvar testleri:

Venöz tromboemboli profilaksisi için kullanılan dozlarda, enoksaparin sodyum kanama süresi ve global kan koagülasyon testlerini anlamlı olarak etkilememektedir ve ayrıca trombosit agregasyonu ya da fibrinojenin trombositlere ba lanması üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Daha yüksek dozlarda, aPTT'de (aktif parsiyel tromboplastin zamanı) ve ACT'de (aktif pıhtıla ma zamanı) artı lar görülebilir. aPTT ve ACT'deki artı lar ile enoksaparin sodyumun artan antitrombotik aktivitesi arasında do rusal bir korelasyon yoktur ve dolayısıyla enoksaparin sodyumun aktivitesini izlemek için uygun ve güvenilir de ildirler.

- ntramüsküler uygulanmamalıdır.

Hemoraji

Tüm di er antikoagülanlarda oldu u gibi kanama her yerde olu abilir (Bkz bölüm 4.8). Kanama olu ursa hemorajinin kayna ı ara tırılmalı ve uygun tedavi yapılmalıdır.

- Tüm di er antikoagülan tedavilerinde oldu u gibi enoksaparin sodyum da, kanama potansiyelinin arttı ı a a ıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- bozulmu hemostaz,
- peptik ülser öyküsü,
- yakın tarihli iskemik inme,
- kontrolsüz a ır arteriyel hipertansiyon,

- diyabetik retinopati,
- yakın tarihli nörolojik ya da oftalmolojik cerrahi,
- Hemostazi etkileyen ilaçların birlikte kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5).

Mekanik kalp kapak protezleri:

Mekanik kalp kapak protezi olan hastalarda tromboprofilaksi için OKSAPAR enjeksiyonunun kullanımı yeterli olarak çalı ılmamı tır. Tromboprofilaksi için enoksaparin uygulanan mekanik kalp kapak protezli hastalarda izole kalp kapa 1 trombozu vakaları bildirilmi tir. Altta yatan hastalıkları ve yetersiz klinik verileri içeren a ırtıcı faktörler bu vakaların incelenmesini kısıtlamaktadırlar. Bu vakaların bir kısmı trombozun maternal veya fetal ölüme yol açtı ı gebe kadınlardır. Mekanik kalp kapak protezi olan gebe kadınlar tromboembolizm için yüksek risk altında bulunabilirler.

Ya lılarda hemoraji:

Ya lılarda profilaktik dozaj sınırları ile kanama e iliminde herhangi bir artı gözlenmemektedir. Bununla birlikte gecikmi itrah nedeniyle ya lı hastalar (özellikle 65 ya ve üzerindeki hastalar) terapötik dozaj sınırları ile kanama komplikasyonları açısından artan risk altında olabilirler. Akut ST -segment elevasyonlu miyokard infarktüsünün (STEMI) tedavisi sırasında 65-75 ya aralı ındaki hastalarda bu hastaların risk altında oldu unu gösteren kanama olaylarında artı görülmü tür. Dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.2: Ya lılar).

Böbrek Yetmezli i:

Böbrek yetmezli i olan hastalarda, enoksaparin sodyuma maruz kalmada olan artı ile kanama riski de artar. A ır böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) olan hastalarda enoksaparin sodyuma maruz kalma anlamlı ölçüde arttı ndan, terapötik ve profilaktik dozaj sınırları için bir dozaj ayarlanması önerilmektedir. Orta derecede böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika) ve hafif böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 50-80 ml/dakika) olan hastalarda herhangi bir dozaj ayarlanması önerilmemekle birlikte, dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2: Böbrek Yetmezli i).

Dü ük Kilo:

Dü ük kilolu kadınlarda (<45 kg) ve dü ük kilolu erkeklerde (<53 kg) profilaktik dozajlarla (kiloya göre ayarlanmamı) gözlemlenen enoksaparin sodyuma maruz kalmadaki artı , daha yüksek kanama riskine yol açabilir. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir.

Obez hastalar:

Obez hastalarda tromboembolizm daha yüksektir. Obez hastalardaki (BMI > 30 kg/m²) profilaktik dozun güvenlik ve etkilili i tam olarak saptanmamı tır ve doz ayarlamasına yönelik bir fikir birli i bulunmaktadı. Bu hastalar tromboembolizm belirti ve semptomları açısından dikkatli bir ekilde izlenmelidir.

Trombosit sayımının izlenmesi:

Antikor aracılı ıyla heparin kaynaklı trombositopeni riski dü ük molekül a ırlıklı heparinlerle de söz konusudur. Trombositopeni oluşması halinde bu çok unlukla enoksaparin sodyum tedavisi başladıktan sonraki 5. ve 21. günler arasında görülmektedir. Bu nedenle, enoksaparin sodyum ile tedaviye başlamadan önce ve daha sonra tedavi süresince düzenli olarak trombosit sayımının yapılması önerilmektedir. Uygulamada, trombosit sayımında anlamlı bir azalma (başlangıç değerinin %30-50'si) olduğunun doğrulanması halinde enoksaparin sodyum tedavisi derhal kesilmeli ve başka bir tedavi başlanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

Her kesin olarak endike değilse hemostazı etkileyen ajanların enoksaparin sodyum tedavisinden önce kesilmesi önerilmektedir. Bu ajanlar aşağıdaki ilaçları içermektedir:

- Sistemik salisilatlar, asetilsalisilik asit ve ketorolak dahil olmak üzere NSAİ ilaçlar,
- Dekstran 40, tiklopidin ve klopidogrel,
- Sistemik glukokortikoidler,
- Trombolitikler ve antikoagülanlar,
- Glikoprotein IIb/IIIa antagonistler dahil olmak üzere diğer anti trombosit ajanlar.
- Divalproex, plikamisin, valproik asit, sülfpirazon.

Varfarin; Beraber kullanım sırasında kanama riski artabilir. Antikoagülasyonu sağlamak ve geçici hiperkoagülabilité ihtimaline karşı korumak üzere varfarin tedavisinin başlangıcında enoksaparin genellikle devam ettirilir.

Her kombinasyon endike değilse, enoksaparin sodyum dikkatli klinik izleme ve uygun olduğunda laboratuvar izlemesi yapılarak kullanılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deneyisel araştırmalar bir fetotoksisite veya teratojenite bulgusu ortaya koymamıştır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar bulunmadığından ve deneysel araştırmalar her zaman insanlardaki yanıtın öngörücüsü olmadığından, bu ilaç ancak hekimin kesin bir gereksinim saptaması halinde gebelik sırasında kullanılmalıdır. İnsanlarda, enoksaparin sodyumun gebeliğin ikinci trimesteri sırasında plasenta bariyerini geçtiğine ilişkin herhangi bir bulgu yoktur. Birinci ve üçüncü trimesterlerle ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

(Bkz. bölüm 4.4: Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar ve mekanik kalp kapak protezleri).

Laktasyon dönemi

Deneyisel çalışmalarda, ³⁵S-enoksaparin sodyum yada işaretli metabolitlerinin sütteki konsantrasyonunun çok düşük olduğu bildirilmiştir. Değerlendirildiğinde enoksaparin

sodyumun insan sütünden atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Enoksaparin sodyumun oral absorpsiyonu olasıdır. Bununla birlikte, bir önlem olarak, enoksaparin sodyum almakta olan süt veren annelerin emzirmeden kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite'ye ait çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. stenmeyen etkiler

Enoksaparin, klinik çalışmalarda enoksaparin alan 15.000'den fazla hastada değerlendirilmiştir. Bunlar, tromboembolik komplikasyonlar açısından risk altındaki hastalarda ortopedik veya abdominal cerrahiye takiben derin ven trombozunun profilaksisi için 1776, hareket yeteneği iddettli ölçüde kısıtlanmamış akut medikal hastalarda derin ven trombozunun profilaksisi için 1169, pulmoner embolizmin e lik ettiği veya etmediği derin ven trombozunun tedavisi için 559, kararsız angina ve Q-dalgasız miyokard infarktüsünün tedavisi için 1578 ve akut ST-yükselmeli miyokard infarktüsünün tedavisi için 10176 hastayı içermiştir.

Bu klinik çalışmalarda uygulanan enoksaparin sodyum rejimi endikasyonlara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Enoksaparin sodyum dozu, cerrahiye takiben veya hareket yeteneği iddettli ölçüde kısıtlanmamış akut medikal hastalarda günde bir kez 40 mg subkütan olmuştur. Pulmoner embolizmin (PE) e lik ettiği veya etmediği derin ven trombozunun (DVT) tedavisinde, enoksaparin alan hastalar 12 saatte bir 1 mg/kg subkütan dozu ya da günde bir kez 1.5 mg/kg subkütan dozu ile tedavi edilmiştir. Kararsız angina ve Q-dalgasız miyokard infarktüsünün tedavisi için klinik çalışmalarda, dozlar 12 saatte bir 1 mg/kg subkütan olmuştur ve akut ST-yükselmeli miyokard infarktüsünün tedavisi için klinik çalışmada enoksaparin sodyum rejimi 30 mg IV bolusu takiben 12 saatte bir 1 mg/kg subkütan olmuştur.

Bu klinik çalışmalarda gözlenen ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers etkiler aşağıda ayrıntılı olarak verilmektedir.

Sıklıklar şöyle tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($1/10$); yaygın ($1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($1/10,000$ ila $<1/1,000$); çok seyrek ($<1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers olaylar "bilinmiyor" sıklık derecesi altında sıralanmaktadır.

Hemoraji:

Klinik çalışmalarda, hemorajiler en sık bildirilen reaksiyon olmuştur. Bunlar, hastaların (cerrahi hastaları¹) en fazla %4.2'sinde bildirilen majör hemorajileri içermiştir. Bu olgulardan bazıları ölümlü sonuçlanmıştır.

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, aşağıdaki ilikili risk faktörlerinin varlığında hemoraji meydana gelebilir: Kanamaya yatkın organik lezyonlar, invazif girişimler veya hemostazı etkileyen ilaçların birlikte kullanılması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

MedDRA sistem organ sınıfı	Cerrahi hastalarında profilaksi	Medikal hastalarda profilaksi	Berberinde PE geli mi veya geli mi DVT olan hastalarda tedavi	Kararsız angina ve Q- dalgasız M olan hastalarda tedavi	Akut STEM olan hastalarda tedavi
<i>Vasküler hastalıklar</i>	<i>Çok yaygın: Hemoraji *</i> <i>Seyrek: Retroperitoneal hemoraji</i>	<i>Yaygın: Hemoraji *</i>	<i>Çok yaygın: Hemoraji *</i> <i>Yaygın olmayan: intrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji</i>	<i>Yaygın: Hemoraji *</i> <i>Seyrek: Retroperitoneal hemoraji</i>	<i>Yaygın: Hemoraji*</i> <i>Yaygın olmayan: intrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji</i>

*: örne in hematom, enjeksiyon yerinin dı nda ekimoz, yara hematomu, hematüri, epistaksis ve gastrointestinal hemoraji.

Trombositopeni ve trombositoz

MedDRA sistem organ sınıfı	Cerrahi hastalarında profilaksi	Medikal hastalarda profilaksi	DVT ± PE olan* hastalarda tedavi	Kararsız angina ve Q-dalgasız M olan hastalarda tedavi	Akut STEM olan hastalarda tedavi
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>	<i>Çok yaygın: Trombositoz*</i> <i>Yaygın: Trombositopeni</i>	<i>Yaygın olmayan: Trombositopeni</i>	<i>Çok yaygın : Trombositoz *</i> <i>Yaygın: Trombositopeni</i>	<i>Yaygın olmayan: Trombositopeni</i>	<i>Yaygın: Trombositoz*</i> <i>Trombositopeni</i> <i>Çok seyrek: immuno-alerjik trombositopeni</i>

*: Trombosit artı $1 > 400$ G/L

¹ Cerrahi hastalarında, hemoraji komplikasyonlan a a ıdaki durumlarda majör kabul edilmi tir: (1) hemoraji anlamlı bir klinik olaya neden olmu sa ya da (2) hemorajiye hemoglobinde azalma 2 g/dL veya 2 ünite kan ürünü transfüzyonu e lik etmi se. Retroperitoneal ve intrakraniyal hemorajiler her zaman majör kabul edilmi tir.

Di er klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar

Bu reaksiyonlar, endikasyonlar ne olursa olsun, sistem organ sınıfı, sıklık grubu ve azalan ciddiyet sırasına göre a a ıda sunulmaktadır.

MedDRA sistem organ sınıfı	Tüm endikasyonlar
Ba 1 ıklık sistemi hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Alerjik reaksiyon <i>Seyrek:</i> Anafilaktik / anafilaktoid reaksiyon (bkz. Pazarlama sonrası deneyimi)
Hepatobiliyer hastalıklar	<i>Çok yaygın:</i> Hepatik enzimlerde artı (esas olarak transaminazlar**)
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	<i>Yaygın:</i> Ürtiker, pruritus, eritem, <i>Yaygın olmayan:</i> Büllöz dermatit
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ili kin hastalıklar	<i>Yaygın:</i> Enjeksiyon yerinde hematoma, enjeksiyon yerinde a rı, di er enjeksiyon yeri reaksiyonları* <i>Yaygın:</i> Lokal iritasyon; enjeksiyon yerinde deri nekrozu
Ara tırmalar	<i>Seyrek:</i> Hiperkalemi

*: örn. enjeksiyon yerinde ödem, hemoraji, a rı duyarlılık, enflamasyon, kütle, a rı veya reaksiyon (NOS)

** *: transaminaz düzeyleri > 3 x normalin üst sınırı

Pazarlama sonrası deneyimi:

Enoksaparinin ruhsat onayı alındıktan sonraki kullanımında a a ıdaki advers olaylar bildirilmi tir. Advers olaylar spontan bildirimleri temel aldı ından, "bilinmiyor" (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) sıklık derecesi altında sıralanmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

- Hemorajik anemi

Trombozla birlikte immuno-alerjik trombositopeni olguları; bunların bazılarında tromboz organ infarktüsü veya ekstremitelerde iskemiyle komplike olmu tur (bkz. Bölüm 4.4: Trombosit sayımlarının izlenmesi).

- Eozinofili

Ba 1 ıklık sistemi hastalıkları

- ok da dahil olmak üzere anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

- Ba a rısı

Vasküler hastalıklar

- Enoksaparin sodyum ve spinal/epidural anestezi veya spinal ponksiyonun birlikte kullanımıyla spinal hematoma (veya nöralaksiyal hematoma) olguları bildirilmi tir. Bu reaksiyonlar uzun süreli veya kalıcı paralizi gibi de i en derecelerde nörolojik zedelenmelerle sonuçlanmı tır (bkz. Bölüm 4.4: Spinal/epidural anestezi).

Hepato-bilier hastalıklar

- Hepatoselüler karaciğer hasarı
- Kolestatik karaciğer hasarı

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

- Çoğunlukla enjeksiyon yerinde meydana gelen deri nekrozu, kutanöz vaskülit (çoğunlukla bu fenomenlere infiltrasyon ve ağırlı purpura veya eritematöz plaklar öncülük etmektedir). Enoksaparin sodyum ile tedavi kesilmelidir.
- Enjeksiyon yerinde nodüller (kistik enoksaparin birikimi olmayan enflamatuvar nodüller). Bu nodüller birkaç gün sonra çözülür ve tedavinin kesilmesine neden olmamalıdır.
- Alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

- Uzun süreli (3 aydan fazla) tedavi sonrasında osteoporoz.

Üriner advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üriner ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üriner advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz alımı ve tedavisi

intravenöz, ekstrakorporeal veya subkütan enoksaparin sodyumun kazara doz alımı hemorajik komplikasyonlara yol açabilir. Büyük dozlarda olsa dahi oral uygulamayı takiben enoksaparin sodyumun absorbe olması mümkündür.

Antidotu ve tedavisi:

Antikoagülan etkiler protaminin yavaş intravenöz enjeksiyonu ile büyük ölçüde nötralize edilebilmektedir. Protamin dozu enjekte edilen enoksaparin sodyum dozuna bağlı olup, enoksaparin sodyum son 8 saat içinde uygulanmış ise 1 mg protamin 1 mg enoksaparin sodyumun antikoagülan etkisini nötralize etmektedir. Enoksaparin sodyum uygulanmasının üstünden 8 saatten daha uzun zaman geçmiş ise veya ikinci bir protamin dozunun gerekli olduğu belirlenmiş ise, 1 mg enoksaparin sodyum başına 0.5 mg protamin infüzyonu uygulanabilir. Enoksaparin sodyum enjeksiyonundan 12 saat sonra, protamin uygulanmasına gerek duyulmayabilir. Bununla birlikte, yüksek protamin dozlarıyla dahi, enoksaparin sodyumun anti-Xa aktivitesi hiçbir zaman tam olarak nötralize edilmez (maksimum yaklaşık %60). (bkz. protamin tuzlarının reçete bilgileri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparinler grubu - Yüksek molekül ağırlıklı heparinler

ATC kodu: B01 AB05

Enoksaparin sodyum yaklaşık 4500 dalton ortalama moleküler ağırlığa sahip Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparindir. İçerdiği sodyum tuzudur.

Moleküler ağırlık dağılımı:

<2000 dalton	20%
2000 ila 8000 dalton	68%
>8000 dalton	18%

Enoksaparin sodyum, domuz intestinal mukozasından türetilen heparin benzil esterinin alkalik depolimerizasyonu ile elde edilmektedir. Yapısı, zincirin indirgenmeyen ucunda bir 2-Osülfo-4-enepiranosüranik asit ve indirgenen uçta bir 2-N,6-O-disülfo-D-glukosamin ile karakterizedir. Enoksaparin yapısının yaklaşık %20'si (%15 ve %25 aralığında da bulunmaktadır) polisakkarit zincirin indirgenen ucunda bir 1,6 anhidro türevi içermektedir. Yüksek anti-Xa (100 I.U./mg) ve düşük anti-IIa veya anti-trombin (28 I.U./mg) aktivitesi vardır. Bu antikoagülan aktiviteler anti-trombin III (ATIII) aracılığıyla sağlanarak insanlarda anti-trombotik aktivitelerle sonuçlanır.

Anti-Xa/IIa aktivitesinin dışında, enoksaparinin gereksizlikli bireyler ve hastalarda gerekirse klinik deneşim modellerde bazı anti-trombotik ve antienflamatuar özellikleri de saptanmıştır.

Bunlar, faktör VIIa gibi diğer koagülasyon faktörlerinin ATIII'e bağımlı inhibisyonunu, endojen Doku Faktör Yolu inhibitörü (TFPI) salımının indüksiyonunu ve vasküler endotelyumdan kan dolaşımına von Willebrand faktör (vWF) salımında azalmayı içermektedir. Bu faktörlerin enoksaparinin genel anti-trombotik etkisine katkıda bulunduğuna bilinmektedir.

Klinik etkinlik

Kararsız angina ve non-Q miyokard infarktüsünün tedavisi:

Geni çaplı çok merkezli bir araştırmada, kararsız angina veya non-Q miyokard infarktüsü akut fazında kaydedilen 3.171 hasta, aspirinle (100-325 mg/gün) birlikte subkütan yoldan 12 saatte bir 1 mg/kg enoksaparin sodyum ya da intravenöz yoldan aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) dayanarak ayarlanmış fraksiyone olmayan heparin uygulanmak üzere randomize olarak ayrılmıştır. Hastaların klinik stabilizasyona, revaskülarizasyon girişimlerine ya da taburcu edilinceye değin en az 2 gün süreyle ve en fazla 8 gün süreyle hastanede tedavi edilmeleri zorunlu tutulmuştur. Hastaların 30 güne kadar izlenmesi zorunlu tutulmuştur. Enoksaparin sodyum, 14. günde saptanan ve 30 günlük dönem boyunca devam eden %16.2 gibi bir rölatif risk azalmasıyla tekrarlayan angina, miyokard enfarktüsü ve ölüm insidansını heparine kıyasla anlamlı ölçüde düşürmüştür. Bunun yanı sıra, enoksaparin sodyum grubunda daha az sayıda hastaya perkütanöz transluminal koroner anjioplasti (PTCA) ya da koroner arter bypass greft (CABG) uygulaması yapılmıştır (30. günde %15.8 rölatif risk azalması).

Akut ST-segment Yükselmeli Miyokard infarktüsü (STEMI) Tedavisi:

Büyük ölçekli çok merkezli bir araştırmada, fibrinolitik tedavi uygulanması için uygun olduğu belirlenen STEMI geçiren 20479 hasta, intravenöz yolla uygulanan 30 mg'lık tek bir bolus ile birlikte subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg dozun ardından subkütan enjeksiyon yoluyla 12 saatte bir 1.0 mg/kg enoksaparin sodyum ya da aktif parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre ayarlanan intravenöz fraksiyone olmayan heparin

48 saat uygulanmak üzere randomize olarak gruplara ayrılmı tır. Tüm hastalar aynı zamanda minimum 30 gün süreyle uygulanan aspirin ile tedavi edilmi tir. Enoksaparin doz uygulama stratejisi a ır böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalar ve en az 75 ya ve üzerindeki ya lı hastalar için ayarlanmı tır. Subkütan yolla uygulanan enoksaparin enjeksiyonları hasta taburcu oluncaya de in ya da maksimum sekiz gün süreyle (hangisi önce gerçeikle irse) uygulanmı tır.

Körülenmi bir biçimde uygulanan ara tırma ilacı ile birlikte antitrombotik destek tedavisi verilen 4716 hastaya perkutanöz koroner giri im uygulanmı tır. Bu nedenle, enoksaparin ile tedavi edilmekte olan hastalar için Perkütan Koroner Giri im, daha önceki ara tırmalarda belirlenmi olan emanın kullanıldı ı enoksaparin tedavisine devam edilerek (ilaç de i ikli i yapılmadan) gerçeikle tirilmi tir; bu ema, subkütan yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozunun balonun i irilmesinden 8 saatten daha kısa bir süre önce verilmi olması durumunda herhangi bir ek doz uygulanmamasını, subkütan yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozunun balonun i irilmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verilmi olması durumunda, IV bolus ekinde 0.3 mg/kg'lık bir enoksaparin sodyum dozu uygulamasını içermektedir.

Enoksaparin sodyum, randomizasyondan sonraki ilk 30 günde herhangi bir nedene ba lı olarak meydana gelen ya da miyokard infarktüsünün tekrarlamasından kaynaklanan bile ik ölüm insidansını fraksiyone olmayan heparine kıyasla anlamlı ölçüde azaltmı [fraksiyone olmayan heparin grubundaki yüzde 12.0 ile kar ıla tırıldı nda enoksaparin grubunda yüzde 9.9] ve rölatif riskte yüzde 17 oranında azalma sa lamı tır ($P < 0.001$).

Enoksaparinin bazı etkinlik sonuçları açısından belirgin olan tedavi yararları 48. saatte saptanmı ve yine 48. saatte fraksiyone olmayan heparin tedavisine kıyasla miyokard infarktüsünün tekrarlamasına ili kin rölatif riskte yüzde 35 oranında azalma oldu u belirlenmi tir ($P < 0.001$).

Enoksaparinin ya , cinsiyet, infarktın yeri, diyabet öyküsü, daha önce geçirilmi miyokard infarktüsü öyküsü, uygulanan fibrinolitik tedavinin türü ve ara tırma ilacı tedavisine kadar geçen süreyi içeren önemli alt gruplardaki birincil sonlanım noktasına ili kin yararlı etkisinin tutarlı oldu u belirlenmi tir.

Enoksaparin, randomizasyondan sonraki 30 gün içinde perkütan koroner giri im uygulanan hastalar (rölatif riskte yüzde 23 azalma) ya da medikal tedavi uygulanmı olan hastalarda (rölatif riskte yüzde 15 azalma, etkile im için $P = 0.27$) fraksiyone olmayan heparine kıyasla anlamlı bir tedavi yararı sa lamı tır.

Ölüm, miyokard infarktüsünün tekrarlaması ya da intrakranial kanama'yı (net bir klinik yarar ölçütü) kapsayan 30 günlük bile ik sonlanım noktası oranı enoksaparin grubunda (%10.1) heparin grubuna kıyasla (%12.2) anlamlı ölçüde daha dü ük olmu tur ve bu da enoksaparin tedavisi lehine %17'lik bir rölatif risk azalmasını temsil etmektedir.

İlk 30 gün içinde gözlemlenen primer sonlanım noktasındaki enoksaparinin yararlı etkisi, 12 aylık devam periyodunun üzerinde olmu tur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Enoksaparin sodyumun farmakokinetik parametreleri, önerilen dozaj sınırlarında tek ve tekrarlanan subkütan uygulamadan sonra ve tek intravenöz uygulamadan sonra esas olarak plazma anti-Xa aktivitesinin zaman süreci açısından ve ayrıca anti-IIa aktivitesine göre ara tırılmıştır.

Anti-Xa ve anti-IIa farmakokinetik aktivitelerin kantitatif tayini, spesifik substratlarla ve DMAH'lar (Düük Molekül A ırlıklı Heparinler) için uluslararası standartlara kar 1 (NIBSC) kalibre edilmiş bir enoksaparin standardı ile validasyonu yapılmış amidolitik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Biyoyararlanımı ve Emilim:

Enoksaparin sodyum subkütan enjeksiyonu takiben hızla ve tam olarak emilir. Emilim do rudan uygulanan doz ile do ru orantılıdır. Bu durum fraksiyone olmayan heparinin aksine enoksaparin sodyum emiliminin lineer olduğunu ifade etmektedir. Subkütan enjeksiyonun ardından anti Xa aktivitesine dayanarak enoksaparinin biyoyararlanımı %100'e yakındır. 100-200 mg/ml aralığındaki enjeksiyon hacmi ve doz konsantrasyonu sa lıklı gönüllülerde farmakokinetik parametreleri etkilememektedir.

Ortalama maksimum plazma anti-Xa aktivitesi subkütan enjeksiyondan 3-5 saat sonra gözlenmektedir ve 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg ve 1.5 mg/kg dozlarının tek subkütan uygulanmasını takiben sırasıyla yaklaşık 0.2, 0.4, 1.0 ve 1.3 anti-Xa IU/ml'ye ulaşmaktadır.

30 mg dozda IV bolus ve hemen ardından subkütan yolla 12 saatte bir uygulanan 1 mg/kg, 1.16 IU/mL'lik ba langıç pik anti-Faktör Xa düzeyleri (n = 16) ve sabit durum düzeylerinin %88'ine kar ılıklı gelen bir ortalama etkilenim sa lamıdır. Sabit duruma tedavinin ikinci gününde ulaşmaktadır.

Enoksaparinin farmakokineti inin önerilen dozaj sınırlarının üzerinde do rusal olduğu görülmektedir. Hasta içi ve hastalar arası de i kenlik dü üktür. Sa lıklı gönüllülerde günde bir kez 40 mg ve günde bir kez 1.5 mg/kg rejimlerinin tekrarlanan subkütan uygulanmasını takiben, tek doz sonrasına kıyasla yaklaşık %15 daha yüksek bir ortalama maruz kalma oranı ile sabit duruma 2. gün ulaşmaktadır. Sabit durum enoksaparin aktivitesi düzeyleri tek doz farmakokineti i ile iyi öngörülmektedir. Günde iki kez 1 mg/kg rejiminin tekrarlanan subkütan uygulanmasını takiben sabit duruma 3. gün ile 4. gün arasında ulaşmakta olup, tek doz sonrasına kıyasla yaklaşık %65 daha yüksek bir ortalama maruz kalma oranı ve sırasıyla yaklaşık 1.2 ve 0.52 IU/ml'lik ortalama pik ve taban düzeyleri saptanmaktadır. Enoksaparin sodyum farmakokineti i dikkate alındığında, sabit durumdaki bu farklılık beklenen bir olgudur ve terapötik sınır içindedir.

Subkütan uygulamadan sonra plazma anti-IIa aktivitesi anti-Xa aktivitesine kıyasla yaklaşık 10 kat daha dü üktür. Ortalama maksimum anti-IIa aktivitesi subkütan uygulamadan yaklaşık 3-4 saat sonra gözlenmektedir ve günde iki kez 1 mg/kg ve günde bir kez 1.5 mg/kg'ın tekrarlanan uygulanmasını takiben sırasıyla 0.13 IU/ml ve 0.19 IU/ml'ye ulaşmaktadır.

Da ılım:

Enoksaparin sodyum anti-Xa aktivitesinin da ılım hacmi yakla ık 5 litredir ve kan hacmine ba lıdır.

Biyotransformasyon:

Enoksaparin sodyum esas olarak karaci erde, depolimerizasyon ve/veya desülfasyon yoluyla son derece azalmı biyolojik potense sahip dü ük moleköl a ırlıklı türlere metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

trahın, tek subkütan dozdan sonra 4 saat ile tekrarlanan doz uygulamasından sonra 7 saat arasında seyreden bir yarılanma ömrü ile monofazik oldu u görölmektedir.

Aktif metabolitlerin renal itrahı uygulanan dozun yakla ık %10'unu ve aktif ve aktif olmayan metabolitlerin renal itrahı dozun %40'ını temsil etmektedir.

Özel popölasyonlardaki özellikleri Hastalardaki karakteristik özellikler

Ya lılar:

Bir popölasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına göre, enoksaparin sodyumun kinetik profili böbrek fonksiyonu normal oldu unda ya lı bireylerde genç bireylere kıyasla farklılık göstermemektedir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu ya la birlikte dü tü ünden, ya lı hastalarda enoksaparin sodyum eliminasyonu azalma gösterebilir (bkz. bölüm 4.4: Ya lılarda Hemoraj; bölüm 4.2: Ya lılar; bölüm 5.2: Böbrek yetmezli i).

Böbrek Yetmezli i:

Sabit durumda anti-Xa plazma klirensi ile kreatinin klirensi arasında do rusal bir ili ki gözlenmi tir ve bu, böbrek fonksiyonu bozulmu hastalarda enoksaparin sodyum klirensinin azaldı ını göstermektedir. Sabit durumda e ri altında kalan (EAA) ile ifade edilen anti-Xa maruz kalma, tekrarlanan günde bir kez subkütan 40 mg dozlarından sonra hafif böbrek yetmezli i (kreatinin klirensi 50-80 ml/dakika) ve orta derecede böbrek yetmezli i (kreatinin klirensi 30-50 ml/dakika) olan hastalarda küçük bir artı göstermektedir. A ır böbrek yetmezli i (kreatinin klirensi < 30 ml/dakika) olan hastalarda ise, sabit durumda EAA, tekrarlanan günde bir kez subkütan 40 mg dozlarından sonra ortalama %65 oranında anlamlı bir artı göstermektedir (bkz. bölüm 4.4: Böbrek Yetmezli i"; bölüm 4.2: Böbrek Yetmezli i").

Kilo:

Tekrarlanan günde bir kez subkütan 1.5 mg/kg doz uygulamasından sonra, anti-Xa aktivitesi için ortalama EAA sabit durumda obez sa lıklı gönüllülerde (BMI 30-48 kg/m²) obez olmayan kontrollere kıyasla biraz daha yüksek olup, Amax (maksimum anti-Xa aktivitesi) artmamaktadır. Obez bireylerde subkütan doz uygulamasıyla daha dü ük bir kiloya göre ayarlanmı klirens söz konusudur.

Kiloya göre ayarlanmamı doz uygulandı nda, tek bir subkütan 40 mg dozu takiben anti-Xa maruz kalma düzeyinin, normal kilolu kontrollerle kar ıla tırıldı nda dü ük kilolu kadınlarda (< 45 kg) %52 ve dü ük kilolu erkeklerde (< 57 kg) %27 daha yüksek oldu u saptanmı tir (bkz. bölüm 4.4: Dü ük Kilo).

Hemodiyaliz:

Bir ara tırmada, tek bir 0.25 veya 0.50 mg/kg intravenöz dozunu takiben eliminasyon oranının kontrol popülasyonuna kıyasla benzer ancak EAA'nın iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Farmakokinetik etkileşimler:

E zamanlı olarak birlikte uygulandı mı, enoksaparin ile trombolitikler arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Enoksaparinin kanserojen potansiyelini de erlendirmeye yönelik olarak hayvanlar üzerinde uzun dönemli bir ara tırma yapılmamıştır.

Enoksaparinin, Ames testi, fare lenfoma hücresi ileriye dönük mutasyon testi ve insan lenfosit kromozomal düzensizlik testi dâhil olmak üzere in vitro testlerde ve in vivo sıçan kemik iliği kromozomal düzensizlik testinde mutajenik olmadığı gözlemlenmiştir.

Enoksaparinin, erkek ve dişi sıçanlarda 20 mg/kg/gün subkütan doz düzeylerine kadar fertilité ve reproduktif performans üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Gebe sıçan ve tavşanlarda, 30 mg/kg/gün enoksaparin subkütan doz düzeylerine kadar teratoloji ara tırmaları yapılmıştır. Enoksaparin kaynaklı hiçbir teratojenik etki veya fetotoksité bulgusuna rastlanmamıştır.

Enoksaparinin antikogülan etkilerinin yanı sıra, 15 mg/kg/gün doz uygulaması ile hem sıçan ve köpekler üzerinde yapılan 13 haftalık sübkutan toksité ara tırmalarında hem de 10 mg/kg/gün doz uygulaması ile sıçan ve maymunlar üzerinde yapılan 26 haftalık subkütan ve intravenöz toksité ara tırmalarında hiçbir yan etki bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Subkütan Enjeksiyon:

Diğer ürünler ile karıştırmamalıdır.

Intravenöz (Bolus) Enjeksiyon (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Enoksaparin sodyum, sudaki %5 dekstroz ya da normal serum fizyolojik çözeltisi (%0.9) ile güvenle uygulanabilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i

0,6 ml çözelti içeren 2 adet enjektör.

6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler

Subkütan enjeksiyon:

Enoksaparin sodyum, venöz tromboembolik hastalı ın önlenmesi, derin ven trombozu tedavisi, kararsız anjina ve Q dalgasız miyokard infarktüsü tedavisi ve akut ST-segment Yükselmeli Miyokard nfarktüsü tedavisi için yalnızca subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

IV bolus enjeksiyonu:

Akut ST-segment Yükselmeli Miyokard nfarktüsü için, tedaviye tek bir IV bolus enjeksiyonla ba lanmalı ve bunun ardından hemen bir subkütan enjeksiyon uygulanmalıdır.

Arteriyel hat enjeksiyonu:

Hemodiyaliz sırasında vücut dı ı dola ımda trombus oluşumunu önlemek amacıyla, bir diyaliz devresinin arteriyel hattı yoluyla uygulanır.

nteramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Tek kullanımlık enjektör hemen kullanıma hazırdır.

Subkütan enjeksiyon tekni i:

Önceden doldurulmu tek kullanımlık ırngalar derhal kullanım için hazırdır.

Enjeksiyon tercihen hasta yatar durumdayken yapılmalıdır. Enoksaparin sodyum derin subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Önceden doldurulmu 20 mg ve 40 mg ırngaları kullanırken ilaç kaybını önlemek için enjeksiyondan önce ırngadan hava kabarcıklarını dı arı atmaya çalı mayınız. Uygulama sol ve sa anterolateral veya posterolateral abdominal duvar arasında dönü ümlü olarak yapılmalıdır.

ne ba parmak ile i aret parma ı arasında bastırmadan tutulan deri kıvrımına dikey olarak sonuna kadar batırılır. Bu deri kıvrımı enjeksiyon tamamlanıncaya de in bırakılmamalıdır. Uygulamadan sonra enjeksiyon yerini ovu turmayınız.

intravenöz (Bolus) Enjeksiyon Tekni i (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Enoksaparin sodyum bir intravenöz hat yoluyla uygulanmalıdır. Di er ilaçlarla karı tırılmamalı ya da birlikte uygulanmamalıdır. Enoksaparin sodyumun di er ilaçlarla olası karı ımını önlemek üzere, ilacın giri yerini temizlemek amacıyla, intravenöz bolus ekinde enoksaparin sodyum uygulamasından önce ve sonra seçilen intravenöz giri yeterli miktarda serum fizyolojik ya da dekstroz çözeltisiyle yıkanmalıdır. Enoksaparin sodyum, sudaki %5 dekstroz ya da normal serum fizyolojik çözeltisi (%0.9) ile güvenle uygulanabilir.

7. RUHSAT SAH B

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477.Sok. No:23
Bağcılar / STANBUL
Tel .:0212 410 39 50 Fax:0212 447 61 64

8. RUHSAT NUMARASI

241/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:08.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ