

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENAPERTA 6000 Anti-XA IU/0,6 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Enoksaparin sodyum: 60 mg (6.000 anti-Xa IU'ya eşdeğer)

Enoksaparin sodyum, domuz intestinal mukozasından üretilen heparin benzil esterinin alkalik depolimerizasyonu ile elde edilen biyobenzer bir maddedir.

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VENAPERTA yetişkinlerde aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Özellikle ortopedik cerrahi veya kanser cerrahisi dahil genel cerrahi geçirenler olmak üzere, orta ve yüksek riskli cerrahi uygulanan hastalarda venöz tromboemboli profilaksisinde (venlerde pıhtı oluşumunun önlenmesi)
- Venöz tromboemboli riski yüksek akut kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar ve romatizmal hastalıkları içeren akut medikal hastalıkları olan ve mobilitesi azalmış hastalarda venöz tromboemboli profilaksisinde
- Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımda tromboz oluşumunun önlenmesinde
- Derin ven trombozu ve trombolitik tedavi veya cerrahi gerektirme ihtimali olan pulmoner emboli hariç, pulmoner emboli tedavisinde
- Akut koroner sendrom:
 - Oral asetilsalisilik asit ile kombinasyon halinde, kararsız angina ve non ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (NSTEMI) tedavisinde.
 - Medikal olarak tedavi edilen ya da daha sonra Perkütan Koroner Girişim uygulanan hastalar da dahil olmak üzere, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsünün (STEMI) tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Orta ve yüksek riskli cerrahi hastalarında venöz tromboemboli hastalığının profilaksisi:

- Orta derecede tromboemboli riski olan hastalarda, önerilen enoksaparin sodyum dozu subkütan enjeksiyon yoluyla günde bir kez 2.000 IU'dur. (20 mg). Enoksaparin sodyumun 2.000 IU'luk (20 mg) preoperatif başlangıç dozunun (cerrahiden 2 saat önce), orta derecede riskli cerrahide etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır.

Orta düzeyde riskli hastalarda, iyileşme durumu (örn. mobilite) ne olursa olsun, enoksaparin sodyum tedavisine en az 7-10 gün devam edilmelidir. Hastanın önemli derecede azalmış olan mobilitesinde düzelme görülünceye kadar profilaksiye devam edilmelidir.

- Yüksek derecede tromboemboli riski olan hastalarda önerilen enoksaparin sodyum dozu, tercihen cerrahiden 12 saat önce başlatılan ve subkütan enjeksiyon ile günde bir kez verilen 4.000 IU'dur (40 mg). Enoksaparin sodyum ile preoperatif profilaksiye 12 saatten daha önce başlanması gerekiyorsa (örn. ertelenmiş bir ortopedik cerrahiye beklemekte olan yüksek riskli hastalar), son enjeksiyon cerrahiden en geç 12 saat önce yapılmış olmalı ve cerrahiden 12 saat sonra tekrar başlanmalıdır.
 - Majör ortopedik cerrahi uygulanan hastalar için, 5 haftaya varan genişletilmiş tromboprofilaksi önerilir.
 - Kanseri nedeniyle abdominal ya da pelvik cerrahi geçiren venöz tromboembolizm (VTE) riski yüksek hastalar için 4 haftaya varan genişletilmiş tromboprofilaksi önerilir.

Medikal hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi:

Önerilen enoksaparin sodyum dozu subkütan enjeksiyon yoluyla günde bir kez 4.000 IU'dur (40 mg).

Enoksaparin sodyum ile tedavi iyileşme durumu (örn. mobilite) ne olursa olsun, en az 6 ila 14 gün uygulanır. 14 günden uzun süren tedavinin faydası kanıtlanmamıştır.

DVT ve PE tedavisi:

Enoksaparin sodyum S.C. enjeksiyon yoluyla günde bir kez 150 IU/kg (1,5 mg/kg) veya günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg) dozunda uygulanabilir.

Tedavi rejimi, tromboemboli riski ve kanama riski değerlendirilmesini de içerecek şekilde hekim tarafından yapılacak bireysel bir incelemeye dayanılarak seçilmelidir. VTE yineleme riski düşük, komplikasyonsuz hastalarda günde bir kez 150 IU/kg'lık (1,5 mg/kg) doz rejimi kullanılmalıdır. Obezite, semptomatik PE, kanser, yineleyen VTE veya proksimal (vena iliaca) trombozu olan hastalar gibi diğer tüm hastalarda günde iki kez 100 IU/kg'lık (1 mg/kg) doz rejimi kullanılmalıdır.

Enoksaparin sodyum tedavisi ortalama 10 gün uygulanır. Uygun olduğunda oral antikoagülan tedavisi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Hemodiyaliz sırasında tromboz oluşumunun engellenmesi:

Önerilen doz 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparin sodyumdur. Yüksek hemoraji riski taşıyan hastalar için, doz ikili vasküler giriş için 50 IU/kg'a (0,5 mg/kg) ve tek vasküler giriş için 75 IU/kg'a (0,75 mg/kg) 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. Ancak fibrin halkalarının gözlemlendiği durumlarda, örneğin normalden daha uzun bir seanstan sonra, 50 IU ila 100 IU/kg'lık (0,5 ila 1 mg/kg) ek bir doz uygulanabilir

Profilaksi veya tedavi için ve hemodiyaliz seansı sırasında enoksaparin sodyum kullanan hastalara ilişkin veri mevcut değildir.

Akut koroner sendrom: Kararsız angina ve NSTEMI tedavisi ile akut STEMI tedavisi:

Kararsız angina ve NSTEMI tedavisi için önerilen enoksaparin sodyum dozu, antitrombosit tedavisi ile kombinasyon halinde subkütan enjeksiyon yoluyla 12 saatte bir uygulanan 100 IU/kg'dır (1 mg/kg).

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.

150-300 mg'lık başlangıç oral yükleme dozu (asetilsalisilik asit kullanmamış ise) ve 75-325 mg/gün uzun dönem idame dozu alan, asetilsalisilik asitin kontrendike olmadığı tüm hastalarda, tedavi stratejisinden bağımsız olarak asetilsalisilik asit kullanılması önerilmektedir.

Akut STEMI tedavisi için önerilen enoksaparin sodyum dozu, 3.000 IU'luk (30 mg) tek bir intravenöz (IV) bolus doz ile 100 IU/kg'lık (1 mg/kg) S.C. doz ve ardından 12 saatte bir S.C. yoldan uygulanan 100 IU/kg (1 mg/kg) şeklindedir (ilk iki S.C. dozun her biri için maksimum 10000 IU (100 mg)). Kontrendikasyon olmadığı sürece eş zamanlı olarak oral asetilsalisilik asit (günde bir kez 75 mg ila 325 mg) gibi uygun bir antitrombosit tedavi uygulanmalıdır. Tedavinin, hangisinin önce gerçekleşeceğine bağlı olarak 8 gün sürdürülmesi ya da hastaneden taburcu olunana kadar devam ettirilmesi önerilir. Enoksaparin sodyum bir trombolitik (fibrin spesifik veya değil) ile birlikte uygulandığında, fibrinolitik tedavinin 15 dakika öncesi ve 30 dakika sonrası arasındaki bir zamanda verilmelidir.

- 75 yaş ve üzeri hastalarda dozaj için Bkz. Bölüm 4.2.
- PCI ile tedavi edilen hastalar için, S.C. yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozu balonun şişmesinden 8 saatten daha kısa bir süre önce verildiyse, ek doza gerek yoktur. Eğer son S.C. uygulama, balonun şişmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verildiyse 30 IU/kg'lık (0,3 mg/kg) IV bolus enoksaparin sodyum uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

İntramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Enoksaparin sodyum cerrahi sonrası venöz tromboembolik hastalık profilaksisi, DVT ve PE tedavisi, kararsız angina ve NSTEMI tedavisinde S.C. enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

- Akut STEMI için tedaviye tek IV bolus enjeksiyon ile başlanır ve hemen ardından S.C. enjeksiyon uygulanır.
- Hemodiyaliz sırasında ekstra korporeal dolaşımında tromboz oluşumunu önlemek için bir diyaliz devresinin arteriyel koluna uygulanır.

Önceden doldurulmuş tek kullanımlık enjektör, hemen kullanıma hazırdır.

IV bolus enjeksiyonu (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü için, tedaviye tek bir IV bolus enjeksiyonla başlanmalı ve bunun ardından hemen bir subkutanöz enjeksiyon uygulanmalıdır.

Enoksaparin sodyum bir intravenöz hat yoluyla uygulanmalıdır. Diğer ilaçlarla karıştırılmamalı ya da birlikte uygulanmamalıdır. Enoksaparin sodyumun diğer ilaçlarla olası karışımını önlemek üzere, ilacın giriş yerini temizlemek amacıyla, enoksaparin sodyumun intravenöz bolus uygulamasının öncesinde ve uygulamayı takiben, seçilen intravenöz giriş 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.

- 3.000 IU (30 mg) başlangıç bolus dozu

3.000 IU (30 mg) başlangıç bolus dozu için, enoksaparin sodyum dereceli kullanıma hazır enjektör kullanılır ve enjektörde yalnızca 3.000 IU (30 mg) kalması için fazla hacim atılır. Sonrasında 3.000 IU'luk (30 mg) doz IV hat içine doğrudan enjekte edilebilir.

- S.C. yolla uygulanan son doz balonun şişmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verildiğinde, PCI için ek bolus

PCI ile tedavi edilen hastalar için eğer son S.C. uygulama balon şişmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verilmişse, 30 IU/kg'lık ek bir bolus uygulanmalıdır.

Enjekte edilecek küçük hacmin doğruluğunu garanti etmek için, ilacın 300 IU/mL'ye (3 mg/mL) seyreltilmesi önerilmektedir.

6.000 IU'luk (60 mg) enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektör ile 300 IU/mL'lik (3 mg/ml) bir çözelti elde etmek için, aşağıdaki şekilde 50 mL'lik bir infüzyon torbası kullanılması önerilmektedir (normal serum fizyolojik çözeltisi (%0,9) ya da su içinde %5 dekstroz kullanarak):

Bir enjektörle infüzyon torbasından 30 mL çekiniz ve bu sıvıyı atınız. 6.000 IU (60 mg) enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektörün bütün içeriğini torbada kalan 20 mL'nin içine enjekte ediniz. Torbanın içeriğini nazikçe karıştırınız. İntravenöz hattın içine uygulamak için gereken seyreltilmiş çözelti hacmini bir enjektör ile çekiniz.

Seyreltme tamamlandıktan sonra, enjekte edilecek miktar aşağıdaki formül kullanılarak [Seyreltilmiş çözeltinin hacmi (mL) = Hastanın ağırlığı (kg) x 0,1] ya da aşağıdaki tablo

kullanılarak hesaplanabilir. Seyreltmenin kullanımdan hemen önce hazırlanması önerilmektedir.

Seyreltme tamamlandıktan sonra intravenöz hat yoluyla enjekte edilecek hacim 300 IU (3 mg) /mL konsantrasyonunda tamamlanmış olur.

| Ağırlık | Gerekli doz 30 IU/kg (0,3 mg/kg) | | 300 IU (3 mg) / mL'lik nihai konsantrasyona seyreltiildiğinde enjekte edilecek hacim |
|---------|--|------|---|
| | [Kg] | IU | [mg] |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 1,5 | 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 |

Arteriyel hat enjeksiyonu:

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

Enoksaparin sodyum ve oral antikoagülanlar arasında geçiş

- *Enoksaparin sodyum ve K vitamini antagonistleri (VKA) arasında geçiş*

VKA'nın etkisini izlemek için klinik izlem ve laboratuvar testleri [Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR) olarak ifade edilen protrombin zamanı] yoğunlaştırılmalıdır.

VKA maksimum etkisine ulaşana kadar belirli bir zaman geçtiğinden, INR'nin art arda yapılan iki testte bu endikasyon için arzu edilen terapötik aralıkta kalmasını sağlamak için gereken süre boyunca enoksaparin sodyum tedavisine sabit dozda devam edilmelidir.

Hali hazırda VKA alan hastalar için, INR terapötik aralığın altına düştüğünde VKA tedavisi kesilmeli ve ilk enoksaparin sodyum dozu verilmelidir.

- *Enoksaparin sodyum ve direkt oral antikoagülan (DOAK) arasında geçiş*

Hali hazırda enoksaparin sodyum alan hastalar için enoksaparin sodyum kullanımı bırakılır ve DOAK ürün bilgilerine göre, planlanan bir sonraki enoksaparin sodyum uygulamasından 0-2 saat önce DOAK uygulamasına başlanır.

Hali hazırda bir DOAK kullanan hastalar için enoksaparin sodyumun ilk dozu bir sonraki DOAK dozunun alınma zamanında verilmelidir.

Spinal/epidural anestezi veya lumbar ponksiyonda uygulama

Hekimin epidural veya spinal anestezi/analjezi veya lumbar ponksiyon durumunda antikoagülasyon uygulamaya karar vermesi halinde nöraksiyal hematoma riskinden dolayı dikkatli bir nörolojik izlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

- Profilaksi için kullanılan dozlarda

Profilaktik dozlarda son enoksaparin sodyum enjeksiyonu ile iğne veya katater yerleştirme arasında en az 12 saatlik bir ponksiyonsuz zaman aralığı olmalıdır.

Süreklilik arz eden teknikler için kateter çıkarılmadan önce yine benzer şekilde en az 12 saatlik gözlem yapılmalıdır.

Kreatinin klirensi [15-30] mL/dk. olan hastalar için, ponksiyon/katater yerleştirme veya çıkarma zamanlamasının iki katına yani en az 24 saate uzatılması değerlendirilir.

Ameliyattan 2 saat önce 2.000 IU (20 mg) enoksaparin sodyum başlanması, nöraksiyel anestezi ile uyumlu değildir.

- Tedavi için kullanılan dozlarda

Küratif dozlarda son enoksaparin sodyum enjeksiyonu ile iğne veya katater yerleştirme arasında en az 24 saatlik bir ponksiyonsuz zaman aralığı olmalıdır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.3).

Süreklilik arz eden teknikler için kateter çıkarılmadan önce yine benzer şekilde en az 24 saatlik gözlem yapılmalıdır.

Kreatinin klirensi [15-30] mL/dk. olan hastalar için, ponksiyon/katater yerleştirme veya çıkarma zamanlamasının iki katına yani en az 48 saate uzatılması değerlendirilir.

Günde iki kez doz alan hastalar (örneğin günde iki kez 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ya da günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg)) katater yerleştirme veya çıkarmadan önce yeterli bir gecikmeye imkan tanımak için ikinci enoksaparin sodyum dozunun atlamalıdır.

Anti-Xa düzeyleri, bu zaman noktalarında halen saptanabilir seviyededir ve bu gecikmeler nöraksiyel hematoma olmayacağını garanti etmez.

Aynı şekilde spinal/epidural ponksiyondan veya katater çıkarıldıktan en az 4 saat sonrasına kadar enoksaparin sodyum kullanılmaması değerlendirilir. Bu gecikme, prosedür ve hastanın

risk faktörleri bağlamında tromboz ve kanama riski göz önünde bulundurularak yapılacak bir fayda-risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

Subkütan enjeksiyon tekniği:

Enjeksiyon tercihen hasta yatar durumdayken yapılmalıdır. Enoksaparin sodyum derin subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Önceden doldurulmuş 20 mg ve 40 mg şiringaları kullanırken ilaç kaybını önlemek için enjeksiyondan önce şiringadan hava kabarcıklarını dışarı atmaya çalışmayınız. Enjekte edilecek ilaç miktarının hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanması gerekiyorsa, enjeksiyondan önce fazla hacmin atılarak gerekli hacmin elde edilmesi için kullanıma hazır dereceli enjektörler kullanınız. Bazı durumlarda enjektördeki derecelendirmeden dolayı tam doza ulaşmak mümkün olmayabilir, bu tip durumlarda hacim en yakın dereceye yuvarlanmalıdır.

Uygulama sol ve sağ anterolateral veya posterolateral abdominal duvar arasında dönüşümlü olarak yapılmalıdır.

İğne başparmak ile işaret parmağı arasında bastırmadan tutulan deri kıvrımına dikey olarak sonuna kadar batırılır. Bu deri kıvrımı enjeksiyon tamamlanıncaya kadar bırakılmamalıdır. Uygulamadan sonra enjeksiyon yerini ovuşturmayınız.

Kendi kendine uygulama durumunda hastaya, ilaç kutusu ile birlikte verilen hasta kullanma talimatında yer alan talimatlara uyması tavsiye edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

(Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Ağır böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımda trombüs oluşumunu önlemek dışında bu popülasyonda kullanıma dair veri bulunmadığından son evre renal hastalığı (kreatinin klirensi <15 mL/dk.) olan kişilerde enoksaparin sodyum önerilmez.

Şiddetli renal yetmezlik (kreatinin klirensi [15-30] mL/dk.)olan hastalarda doz tablosu

| Endikasyon | Doz rejimi |
|--|--|
| Venöz tromboembolik hastalık profilaksisi | Günde bir kez S.C. 2.000 IU (20 mg) |
| DVT ve PE tedavisi | Günde bir kez S.C. 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı |
| Kararsız angina ve NSTEMI tedavisi | Günde bir kez S.C. 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı |
| Akut STEMI tedavisi (75 yaş altı hastalar) | 1 x 3.000 IU (30 mg) IV bolus artı S.C. 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı ve daha sonra 24 saatte bir S.C. 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı |

| | |
|--|--|
| Akut STEMI tedavisi (75 yaş üstü hastalar) | IV başlangıç dozu yok, S.C. 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı ve daha sonra 24 saatte bir S.C. 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı |
|--|--|

Önerilen dozaj ayarlamaları hemodiyaliz endikasyonu için geçerli değildir.

Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği:

Orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30-50 mL/dk) ve hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50-80 mL/dk) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemekle birlikte, dikkatli klinik izlemenin yapılması tavsiye edilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2) ve bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Enoksaparin sodyumun çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

STEMI hariç tüm endikasyonlar için, böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece yaşlı hastalarda doz azaltılmasına gerek yoktur (Bkz. aşağıdaki “renal bozukluk” ve Bölüm 4.4). Yetmiş beş yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisi için başlangıç IV bolus dozu uygulanmamalıdır. Başlangıç dozu subkütan yolla 12 saatte bir uygulanan 75 IU/kg (0,75 mg/kg) olmalıdır (yalnızca ilk iki subkütan dozunun her biri için maksimum 7.500 IU (75 mg), ardından geriye kalan dozlar için 75 IU/kg (0,75 mg/kg) doz).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda kullanılan doz rejimi için; Bkz. aşağıdaki “renal bozukluk” ve Bölüm 4.4

4.3. Kontrendikasyonlar

Enoksaparin sodyum aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Enoksaparin sodyum, heparin ya da diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) dahil olmak üzere heparin türevlerine ya da Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Son 100 gün içinde immün sistem aracılı heparin ilişkili trombositopeni (HIT) öyküsü veya dolaşımda antikor varlığı (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4)
- Klinik açıdan anlamlı aktif kanama ya da yakın zamanda geçirilmiş hemorajik inme, gastrointestinal ülser, yüksek kanama riski olan malign neoplazm varlığı, yakın zamanda geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, bilinen ya da şüphelenilen özofageal varisler, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar ya da majör intraspinal veya intraserebral vasküler anormallikler dahil yüksek hemoraji riski olan durumlar
- Önceki 24 saat içinde tedavi için enoksaparin sodyum kullanıldığında spinal ya da epidural anestezi veya lokal-bölgesel anestezi (Bkz. Bölüm 4.4)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Enoksaparin sodyum, diğer DMAH'lerle dönüşümlü olarak (bir birime bir birim) kullanılamaz. Bu tıbbi ürünler üretim prosesi, moleküler ağırlık, spesifik anti-Xa ve anti-IIa aktiviteleri, birim, dozaj ve klinik etkinlik ile güvenilirlik açısından farklıdırlar. Bu da farmakokinetik ve ilişkili biyolojik aktivitelerinin (örn. antitrombin aktivitesi ve trombosit etkileşimleri) farklı olmasına yol açar. Bu yüzden her ürünün spesifik kullanım şekline özellikle dikkat edilmesi ve talimatlara uyulması gerekmektedir.

HIT öyküsü (>100 gün):

Son 100 gün içinde immün sistem aracılı HIT öyküsü veya dolaşımında antikor varlığı söz konusu olan hastalarda enoksaparin sodyum kullanımı kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3). Antikorlar birkaç yıl dolaşımında kalabilir.

Enoksaparin sodyum, dolaşımında antikor izlenmeyen heparin ilişkili trombositopeni öyküsü (>100 gün) olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu tip durumlarda enoksaparin sodyum kullanma kararı yalnızca dikkatli bir fayda-risk değerlendirilmesinden sonra ve heparin dışı alternatif tedavilerin (örn. danaparoid sodyum veya lepirudin) düşünülmesinin ardından verilmelidir.

Trombosit sayılarının izlenmesi:

Antikor aracılı HIT riski DMAH'lerde de söz konusudur. Trombositopeni ortaya çıkarsa, genellikle enoksaparin sodyum tedavisinin başlangıcını takip eden 5. ve 21. günler arasında görülür.

Postoperatif hastalarda HIT riski daha yüksektir ve genelde kardiyak cerrahi sonrası ile kanser hastalarında meydana gelir.

Bu yüzden enoksaparin sodyum ile tedaviye başlamadan önce ve daha sonra tedavi sırasında düzenli olarak trombosit sayılarının ölçülmesi tavsiye edilir.

HIT düşündürülen klinik semptomlar söz konusuysa (herhangi bir yeni arteriyel ve/veya venöz tromboembolizm olayı, enjeksiyon yerinde herhangi bir ağrılı cilt lezyonu, tedavi sırasında herhangi bir alerjik ya da anafilaktoid reaksiyon), trombosit sayısı ölçülmelidir. Hastalar bu semptomların meydana gelebileceğini bilmeli ve eğer olursa birinci basamak hekimlerine bilgi vermelidir.

Pratikte trombosit sayısında doğrulanmış anlamlı bir azalma gözlenirse (başlangıç değerinin %30-50'si) enoksaparin sodyum tedavisi hemen kesilmeli ve hasta heparin dışında alternatif başka bir antikoagülan tedavisine geçirilmelidir.

Hemoraji:

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi herhangi bir yerde kanama meydana gelebilir. Eğer kanama meydana gelirse hemorajinin kökeni araştırılmalı ve uygun tedavi tayin edilmelidir.

Tüm diğer antikoagülan tedavilerinde olduğu gibi enoksaparin sodyum da, kanama potansiyelinin arttığı aşağıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Bozulmuş hemostaz,
- Peptik ülser öyküsü,
- Yakın tarihli iskemik inme,
- Ağır arteriyel hipertansiyon,

- Yakın tarihli diyabetik retinopati,
- Nörolojik ya da oftalmolojik cerrahi,
- Hemostazı etkileyen ilaçların birlikte kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5).

Spinal/Epidural anestezi veya lumbar ponksiyon:

Spinal lomber ponksiyon, spinal anestezi veya epidural anestezi uygulanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin enjeksiyonu ile spinal/epidural kateter veya iğnenin yerleştirilmesi ya da çıkarılması arasında en az profilaktik doz için 12 ve tedavi dozu için 24 saat bırakılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda zaman aralığının 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 sodyumun terapötik dozlarda uygulanmasından sonraki 24 saat içerisinde spinal/epidural anestezi veya lumbar ponksiyon gerçekleştirilmemelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.3).

Enoksaparin sodyum ve spinal/epidural anestezinin birlikte kullanımı ile uzun süreli ya da kalıcı paraliziyeye yol açan nöroaksiyel hematoma olguları bildirilmiştir. Bu olaylar günde bir kez 4.000 IU (40 mg) veya daha düşük enoksaparin sodyum dozaj rejimleri ile nadir olarak görülmektedir. Bu olayların gerçekleşme riski, postoperatif kalıcı epidural kateterlerin kullanımı ile non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİ) gibi hemostazı etkileyen ilave ilaçların birlikte kullanımı ile, travmatik ya da tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon ile veya spinal cerrahi ya da spinal biçim bozukluğu hikayesi olan hastalarda daha fazladır.

Enoksaparin sodyum ile epidural ya da spinal anestezinin/analjezinin veya spinal ponksiyonun birlikte kullanımından kaynaklanan potansiyel kanama riskini azaltmak için ilacın farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Epidural kateterin ya da lumbar ponksiyonun yerleştirilmesi ya da çıkarılması için en uygun zaman enoksaparin sodyumun antikoagülan etkisinin düşük olduğu zamandır. Ancak her hastada yeterince düşük antikoagülan etkiye ulaşmak için gerekli zaman tam olarak bilinmemektedir. Kreatinin klirensi [15-30 mL/dk] olan hastalar için, enoksaparin sodyumun eliminasyonu daha uzun olduğundan ek değerlendirmeler gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hekimin epidural veya spinal anestezi/analjezi ya da lumbar enjeksiyon yöntemiyle antikoagülan uygulamaya karar vermesi halinde, belde orta hatta ağrı, sensoryel ve motor defisitler (alt ekstremitelerde uyuşukluk veya zayıflık), bağırsak ve/veya mesane disfonksiyonu gibi nörolojik bozukluk belirtisi ve semptomlarını saptamak üzere sık izleme yapılmalıdır. Hastalara yukarıdaki belirtisi ve semptomların herhangi birini yaşamaları halinde derhal hekime bildirmeleri talimatı verilmelidir. Spinal hematoma belirtisi veya semptomlarından kuşulanılması halinde, hızlıca tanı konulmalı ve böyle bir tedavi nörolojik sekeli önleyemeyecek ya da düzeltmeyecek bile olsa omurilik dekompresyonu dahil olmak üzere tedaviye başlanılmalıdır.

Cilt nekrozu/kutanöz vaskülit:

DMAH'ler ile cilt nekrozu ve kutanöz vaskülit bildirilmiş olup bu tip durumlarda tedavi derhal kesilmelidir.

Perkütan koroner revaskülarizasyon girişimleri:

Kararsız angina, NSTEMI ve akut STEMI tedavisi sırasında alet kullanılarak uygulanan vasküler girişimi takiben kanama riskini minimum düzeye indirmek için enoksaparin sodyumun enjeksiyon dozları arasında bırakılması önerilen zaman aralıklarına kesin olarak uyulmalıdır. Bu, Perkütan Koroner Girişim sonrası ponksiyon bölgesinde hemostaz elde edilmesi açısından önemlidir. 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. Girişim bölgesi kanama veya hematoma oluşumu belirtileri açısından gözlenmelidir.

Akut enfektif endokardit:

Akut enfektif endokarditi olan hastalarda heparin kullanımı serebral hemoraji riski nedeniyle genellikle önerilmez. Böyle bir kullanımın kesinlikle gerekli olduğu düşünülürse, karar yalnızca dikkatli bir bireysel fayda riski değerlendirmesinden sonra verilmelidir.

Mekanik kalp kapak protezleri:

Mekanik kalp kapak protezi olan hastalarda tromboprofilaksi için enoksaparin sodyum enjeksiyonunun kullanımı yeterli olarak çalışılmamıştır. Tromboprofilaksi için enoksaparin uygulanan mekanik kalp kapak protezli hastalarda izole kalp kapağı trombozu vakaları bildirilmiştir. Altta yatan hastalıklar ve yetersiz klinik veriler gibi şaşırtıcı faktörler bu vakaların incelenmesini kısıtlamaktadırlar. Bu vakaların bir kısmı trombozun maternal veya fetal ölüme yol açtığı gebe kadınlardır.

Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar:

Mekanik kalp kapak protezi olan gebe kadınlarda tromboprofilaksi için enoksaparin sodyum enjeksiyonunun kullanımı yeterli olarak çalışılmamıştır. Tromboemboli riskini azaltmak amacıyla mekanik kalp kapak protezleri olan gebe kadınlara enoksaparin (günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg)) verilen bir klinik araştırmada, 8 kadından 2'sinde kapak blokajı ile sonuçlanan pıhtı görülmüş ve bu sebeple anne ile bebek kaybedilmiştir. Tromboprofilaksi amacı ile enoksaparin uygulanan mekanik kalp kapak protezli gebe kadınlarda pazarlama sonrası raporlarda izole protez tromboz vakaları bildirilmiştir. 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 bağlanması üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Daha yüksek dozlarda, aPTT'de (aktif parsiyel tromboplastin zamanı) ve ACT'de (aktif pıhtılaşma zamanı) artışlar görülebilir. aPTT ve ACT'deki artışlar ile enoksaparin sodyumun artan antitrombotik aktivitesi arasında doğrusal bir korelasyon yoktur ve dolayısıyla enoksaparin sodyumun aktivitesini izlemek için uygun ve güvenilir değildirler.

Yaşlılarda hemoraji:

Yaşlılarda profilaktik doz aralığında ile kanama eğiliminde herhangi bir artış gözlenmemektedir. Bununla birlikte yaşlı hastalar (özellikle 80 yaş ve üzerindeki hastalar) terapötik doz aralığında kanama komplikasyonları açısından artan risk altında olabilirler. STEMI tedavisi gören 75 yaş üzeri hastalarda dikkatli klinik izleme tavsiye edilir ve doz azaltılması düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, enoksaparin sodyuma maruz kalmada olan artış ile kanama riski de artar. Bu hastalarda dikkatli klinik izleme tavsiye edilir ve anti-Xa aktivite ölçümü ile biyolojik izleme düşünülebilir. (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımında trombüs oluşumunu önlemek dışında bu popülasyonda kullanıma dair veri bulunmadığından son evre renal hastalığı (kreatinin klirensi <15 mL/dk) olan kişilerde enoksaparin sodyum önerilmez.

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15- 30 mL/dk) olan hastalarda enoksaparin sodyuma maruz kalma anlamlı ölçüde arttığından, terapötik ve profilaktik dozaj sınırları için bir dozaj ayarlanması önerilmektedir.

Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30-50 mL/dk) ve hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50-80 mL/dk) olan hastalarda herhangi bir dozaj ayarlanması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Kanama potansiyeli arttığından karaciğer yetmezliği olan hastalarda enoksaparin sodyum dikkatli kullanılmalıdır. Anti-Xa düzeylerinin izlenmesine dayanan doz ayarlaması, karaciğer sirozlu hastalarda güvenilir değildir ve önerilmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Düşük Kilo:

Düşük kilolu kadınlarda (<45 kg) ve düşük kilolu erkeklerde (<57 kg) profilaktik dozajlarla (kiloya göre ayarlanmamış) gözlemlenen enoksaparin sodyuma maruz kalmadaki artış, daha yüksek kanama riskine yol açabilir. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir.

Obez hastalar:

Obez hastalarda tromboembolizm riski daha yüksektir. Obez hastalardaki (BMI > 30 kg/m²) profilaktik dozun güvenlilik ve etkililiği tam olarak saptanmamıştır ve doz ayarlamasına yönelik bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu hastalar tromboembolizm belirti ve semptomları açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Hiperkalemi:

Heparinler özellikle diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve önceden var olan metabolik asidoz görülen ve potasyum düzeyini arttırdığı bilinen tıbbi ürünleri kullanan (Bkz. Bölüm 4.5) hastalarda aldosteronun adrenal sekresyonunu baskılayarak hiperkalemiye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Plazma potasyum düzeyi özellikle risk altındaki hastalarda düzenli olarak izlenmelidir.

İzlenebilirlik:

DMAH'lar biyobenzer tıbbi ürünlerdir. Biyobenzer ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

VENAPERTA için potansiyel immunojenisite riski söz konusudur.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı kullanım önerilmez:

- Hemostazı etkileyen ilaçlar (Bkz. Bölüm 4.4)

Eğer kesin olarak endike değilse hemostazı etkileyen ajanların enoksaparin sodyum tedavisinden önce kesilmesi önerilmektedir. Kombinasyon endikasyonu varsa, enoksaparin sodyum uygun durumlarda dikkatli klinik ve laboratuvar takip eşliğinde kullanılmalıdır. Bu ajanlar arasında aşağıdaki gibi tıbbi ürünler bulunmaktadır:

- Sistemik salisilatlar, asetilsalisilik asit (anti-inflamatuvar dozlarda) ve ketorolak dahil NSAİ'ler
- Diğer trombolitikler (örn. alteplaz, reteplaz, streptokinaz, tenekteplaz, ürokinaz) ve antikoagulanlar (Bkz. Bölüm 4.2)

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır:

Aşağıdaki ilaçlarla enoksaparin sodyum kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır:

- Hemostazı etkileyen diğer ilaçlar:
- Anti-agregan dozlarda (kardiyak koruma) kullanılan asetilsalik asit dahil trombosit agregasyon inhibitörleri, klopidogrel, tiklopidin ve akut koroner sendromda endike olan glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kullanım sırasında kanama riskinden ötürü dikkatli olunmalıdır
- Dekstran 40
- Sistemik glukokortikoidler
- Potasyum düzeylerini arttıran ilaçlar:

Serum potasyum düzeylerini arttıran tıbbi ürünlerle birlikte enoksaparin sodyum kullanımı sırasında hastaların dikkatli klinik ve laboratuvar takibi altında olması gerekir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deneyisel araştırmalar bir fetotoksisite veya teratojenite bulgusu ortaya koymamıştır.

Gebelik dönemi

İnsanlarda, enoksaparin sodyumun gebeliğın ikinci ve üçüncü trimesteri sırasında plasenta bariyerini geçtiğine ilişkin herhangi bir bulgu yoktur. Birinci trimesterle ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Hayvanlardaki çalışmalarda herhangi bir fetotoksisite ya da teratojenite bulgusu ile karşılaşılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlardaki verilere göre enoksaparin sodyumun plasentadan geçişi minimaldir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Enoksaparin sodyum gebelikte yalnızca hekimin açıkça gerekli gördüğü durumlarda kullanılmalıdır.

Enoksaparin sodyum kullanan gebe kadınlar kanama ya da aşırı antikoagülasyon açısından yakından takip edilmeli ve hemorajik risk konusunda uyarılmalıdır. Gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre hemoraji, trombositopeni ya da osteoporoz riskinde artış olduğuna ilişkin genel bir bulgu yoktur ve bu riskler prostetik kalp kapağı olan kadınlarla sınırlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Epidural anestezi planlanan kadınlarda işlem öncesinde enoksaparin sodyum tedavisinin kesilmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Enoksaparin sodyumun insan sütüne değışmeden geçip geçmediğı bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda, Enoksaparin sodyum ya da metabolitlerinin süte geçişi çok azdır. Enoksaparin sodyumun oral emilim olasılığı düşüktür. VENAPERTA emzirme sırasında kullanılabilir.

Üreme yeteneğı/Fertilite

Enoksaparin sodyumun fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin klinik veri mevcut değıldir. Hayvanlardaki çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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 1.776, hareket yeteneğı şiddetli ölçüde kısıtlanmış akut medikal hastalarda derin ven trombozunun profilaksisi için 1.169, pulmoner embolizmin eşlik ettiğı veya etmediğı derin ven trombozunun tedavisi için

559, kararsız angina ve Q-dalgasız miyokard infarktüsünün tedavisi için 1.578 ve akut ST-yükselmeli miyokard infarktüsünün tedavisi için 10.176 hastayı içermiştir.

Bu klinik çalışmalarda uygulanan enoksaparin sodyum rejimi endikasyonlara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Cerrahi geçiren ya da mobilitesi ciddi şekilde kısıtlanmış akut hastalığı bulunan olgularda derin ven trombozu profilaksisi için kullanılan enoksaparin sodyum dozu günde bir kez olmak üzere S.C. yolla 4.000 IU (40 mg)'dır. Pulmoner embolizmin (PE) eşlik ettiği veya etmediği derin ven trombozunun (DVT) tedavisinde, enoksaparin alan hastalar 12 saatte bir 100 IU/kg (1 mg/kg) subkütan dozu ya da günde bir kez 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkütan dozu ile tedavi edilmiştir. Kararsız angina ve Q-dalgasız miyokard infarktüsünün tedavisi için klinik çalışmalarda, dozlar 12 saatte bir 100 IU/kg (1 mg/kg) subkütan olmuş ve akut ST-yükselmeli miyokard infarktüsünün tedavisi için klinik çalışmada enoksaparin sodyum rejimi 3.000 IU'luk (30 mg) IV bolusu takiben 12 saatte bir 100 IU/kg (1 mg/kg) subkütan olmuştur.

Enoksaparin tedavisi ile ilişkili olarak akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen reaksiyonlar hemoraji, trombositopeni ve trombositozdur (Bkz. Bölüm 4.4 ve aşağıda "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı").

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

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); ve çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Hemoraji, hemorajik anemi *, trombositopeni, trombositoz

Seyrek: Eozinofili*, tromboz ile birlikte immüno-alerjik trombositopeni gelişen vakalar; bunların bazılarında tromboz ile birlikte organ enfarktüsü ya da ekstremitte iskemisi görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Alerjik reaksiyon

Seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar (şok dahil)*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı *

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Spinal hematoma * (ya da nöraksiyal hematoma). Bu reaksiyonlar uzun süreli ya da kalıcı paraliz dahil değişik derecelerde nörolojik hasara yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (başlıca: transaminaz düzeyi > 3 x normal üst sınır)

Yaygın olmayan: Hepatoselüler karaciğer hasarı *

Seyrek: Kolestatik karaciğer hasarı *

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, eritem

Yaygın olmayan: Büllöz dermatit

Seyrek: Alopesi *, Kutanöz vaskülit*, genellikle enjeksiyon bölgesinde cilt nekrozu* (bu fenomenlerden önce genellikle ağrılı ve infiltratif purpura ya da eritematöz plaklar görülmüştür)

Enjeksiyon bölgesinde nodüller* (kistik enoksaparin içeriği olmayan enflamatuvar nodüller).

Birkaç gün içinde iyileşmekte ve tedavinin bırakılmasına yol açmamaktadırlar.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Uzun süreli tedavinin ardından osteoporoz * (tedavi süresi > 3 ay)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde hematoma, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde diğer reaksiyonlar (örn. ödem, hemoraji, hipersensitivite, enflamasyon, kitle, ağrı ya da reaksiyon)

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde cilt nekrozu, lokal irritasyon

Araştırmalar

Seyrek: Hiperkalemi * (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hemorajiler

Bunlar arasında hastaların en fazla % 4,2' sinde (cerrahi hastalar) bildirilen majör hemorajiler bulunmaktadır. Bu olguların bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Cerrahi hastalarda hemorajik komplikasyonlar aşağıdaki durumlarda majör kabul edilmiştir: (1) hemoraji önemli bir klinik olaya yol açtığına ya da (2) hemoglobinde ≥ 2 g/dL düşüşle birlikte gerçekleştiğinde veya ≥ 2 ünite kan ürünü transfüzyonu gerektirdiğinde. Retroperitoneal ve intrakraniyal hemorajiler her durumda majör kabul edilmiştir.

Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, hemoraji aşağıdaki gibi ilişkili risk faktörlerinin varlığında ortaya çıkabilir: Kanamaya yatkın organik lezyonlar, invazif işlemler ya da hemostazı etkileyen ilaçların eş zamanlı kullanımı (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

| Sistem organ sınıfı | Cerrahi hastalarında profilaksi | Medikal hastalarda profilaksi | DVT (PE varlığında ve yokluğunda) | Kararsız angina ve Q-dalgasız MI olan hastalarda tedavi | Akut STEMI olan hastalarda tedavi |
|---|---|-------------------------------|---|---|---|
| <i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i> | Çok yaygın: Hemoraji* Seyrek: Retroperitoneal hemoraji | Yaygın: Hemoraji* | Çok yaygın: Hemoraji* Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji | Yaygın: Hemoraji* Seyrek: Retroperitoneal hemoraji | Yaygın: Hemoraji* Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji |

*: örn. hematom, enjeksiyon bölgesi dışındaki ekimoz, yarada hematom, hematüri, epistaksis ve gastrointestinal kanama.

Trombositopeni ve trombositoz

| Sistem organ sınıfı | Cerrahi hastalarında profilaksi | Medikal hastalarda profilaksi | DVT (PE varlığında ve yokluğunda) | Kararsız angina ve Q-dalgasız MI olan hastalarda tedavi | Akut STEMI olan hastalarda tedavi |
|---|--|--------------------------------|--|---|---|
| <i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları¹</i> | Çok yaygın: Trombositoz* Yaygın: Trombositopeni | Yaygın olmayan: Trombositopeni | Çok yaygın: Trombositoz* Yaygın: Trombositopeni | Yaygın olmayan: Trombositopeni | Yaygın: Trombositoz* Trombositopeni Çok seyrek: İmmuno-alerjik trombositopeni |

*: Trombosit artışı > 400 g/L

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda enoksaparin sodyumun etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli 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: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Belirti ve semptomlar:

İntravenöz, ekstrakorporeal veya subkütan enoksaparin sodyumun kazara doz aşımı hemorajik komplikasyonlara yol açabilir. Büyük dozlarda olsa dahi oral uygulamayı takiben enoksaparin sodyumun absorbe olması mümkün değildir.

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 100 IU (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, 100 IU (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, Antitrombotik ajan

ATC kodu: B01AB05

Farmakodinamik etkiler

Enoksaparin ortalama moleküler ağırlığı yaklaşık 4.500 dalton olan ve standart heparinin antitrombotik ve antikoagulan aktivitelerini ayırtıran bir DMAH'dir. Etkin madde sodyum tuzudur.

VENAPERTA biyobenzer bir ilaçtır.

In vitro saflaştırılmış sistemde enoksaparin sodyum yüksek anti-Xa aktivite (yaklaşık 100 IU/mg) ve düşük anti-IIa ya da anti-trombin aktivitesi gösterir (yaklaşık 28 IU/mg); bunlar arasındaki oran 3,6'dır. Antikoagulan aktiviteye anti-trombin III (ATIII) etkisi aracılık eder ve insanlarda anti-trombotik aktivite sağlanır.

Sağlıklı kişilerde, hastalarda ve klinik dışı modellerde enoksaparinin anti-Xa/IIa aktivitesine ek antitrombotik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir.

Bunlar arasında, faktör VIIa gibi diğer koagulasyon faktörlerinin ATIII'e bağımlı inhibisyonu, endojen Doku Faktörü Yolağı İnhibitör (TFPI) salınması ve vasküler endotelden kan dolaşımına vWF (von Willebrand faktörü) salınımındaki azalma bulunmaktadır. Bu faktörlerin enoksaparin sodyumun genel antitrombotik etkisine katkı sağladıkları bilinmektedir.

Profilaktik bir tedavi olarak kullanıldığında, enoksaparin sodyum aPTT'yi önemli ölçüde etkilemez. Küratif tedavi olarak kullanıldığında, doruk aktivite esnasında aPTT kontrole göre 1,5 - 2,2 kez uzayabilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Cerrahiyle ilişkili venöz tromboembolik hastalığın önlenmesi

- Ortopedik cerrahi sonrası uzun süreli VTE profilaksisi

Kalça replasman cerrahisi uygulanan hastalarda uzun süreli profilaksiyi değerlendiren bir çift kör çalışmada, daha önce venöz tromboembolik hastalık öyküsü bulunmayan 179 hasta hastanede yatışları sırasında 4.000 IU (40 mg) enoksaparin sodyum ile tedavi edilmişler ve taburculuk sonrası 3 hafta süreyle günde bir kez S.C. yolla 4.000 IU enoksaparin sodyum (n=90) ya da plasebo kullanacak (n=89) şekilde randomize edilmişlerdir. Uzun süreli profilaksi sırasında DVT insidansı enoksaparin sodyum grubunda plaseboya göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuş ve PE bildirilmemiştir. Majör kanama kaydedilmemiştir.

Etkililik verileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

| | Enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) günde bir kez S.C. n (%) | Plasebo günde bir kez S.C. n (%) |
|--|---|---|
| Uzun Süreli Profilaksi Uygulanan Tüm Hastalar | 90 (100) | 89 (100) |
| Total VTE | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| Total DVT (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| Proksimal DVT (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |
| *p değeri plaseboya karşı =0,008 | | |
| #p değeri plaseboya karşı =0,537 | | |

İkinci bir çift kör çalışmada, VTE'si olmayan ve kalça replasman cerrahisi uygulanan 262 hastaya başlangıçta hastanede yatış sırasında 4.000 IU (40 mg) S.C. enoksaparin sodyum uygulanmış ve bu hastalar taburcu edildikten sonra 3 hafta süreyle günde bir kez S.C. yolla 4.000 IU (40 mg) (n=131) enoksaparin sodyum ya da plasebo (n=131) kullanacak şekilde randomize edilmişlerdir. İlk çalışmaya benzer şekilde, uzun süreli profilaksi sırasında VTE insidansı enoksaparin grubunda hem total VTE (enoksaparin sodyum 21 (%16)'e karşı plasebo 45 (%34,4); p=0,001) hem de proksimal DVT (enoksaparin sodyum 8 (%6,1)'e karşı plasebo 28 (%21,4); p < 0,001) için daha düşük bulunmuştur. Enoksaparin sodyum ve plasebo grupları arasında majör kanama açısından anlamlı fark belirlenmemiştir.

Kanser cerrahisi sonrası uzun süreli DVT profilaksisi

Çift kör, çok merkezli bir çalışmada abdominal ya da pelvik kanser nedeniyle elektif cerrahi uygulanan 332 hastada dört hafta ya da bir hafta süreli enoksaparin sodyum profilaksisi etkililik ve güvenlilik açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar 6-10 gün süreyle enoksaparin sodyum tedavisi almışlar (4.000 IU (40 mg) S.C.) ve ardından 21 gün süreyle enoksaparin sodyum ya da plasebo kullanacak şekilde randomize edilmişlerdir. Bilateral venografi 25-31. günler arasında gerçekleştirilmiştir (venöz tromboembolizm semptomları gelişirse daha erken). Hastalar üç ay süreyle izlenmiştir. Abdominal ya da pelvik kanser cerrahisi sonrasında dört hafta süreli enoksaparin sodyum profilaksisi, bir hafta süreli enoksaparin sodyum profilaksisi ile karşılaştırıldığında venografi ile gösterilmiş tromboz insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Çift kör faz sonunda venöz tromboembolizm oranları plasebo grubunda %12,0 (n=20) ve

enoksaparin sodyum grubunda %4,8 (n=8) olarak belirlenmiştir (p=0,02). Bu farklılık üçüncü ayda devam etmiştir (%13,8'e karşı %5,5 (n=23'e karşı 9), p=0,01). Çift kör fazda ya da izlem fazında kanama ya da diğer komplikasyonlar açısından farklılık belirlenmemiştir.

Hareket kısıtlılığına yol açması beklenen akut hastalığı olan kişilerde venöz tromboembolik hastalık profilaksisi

Akut hastalık sırasında hareketliliği önemli ölçüde kısıtlanmış (yürüme mesafesi ≤ 3 gün süreyle < 10 metre) hastalarda DVT profilaksisi için günde bir kez 2.000 IU (20 mg) S.C. enoksaparin sodyum, günde bir kez 4.000 IU (40 mg) S.C. enoksaparin sodyum ve plasebo karşılaştırmak amacıyla çift kör, çok merkezli, paralel gruplu bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya kalp yetmezliği (NYHA Sınıfı III ya da IV); akut solunum yetmezliği ya da komplikasyonlu kronik solunum yetmezliği, akut enfeksiyonu, akut romatizmal hastalığı ve en az bir VTE risk faktörü (yaş ≥ 75 , kanser, geçirilmiş VTE, obezite, variköz venler, hormon terapisi, kronik kalp hastalığı ya da solunum yetmezliği) olan hastalar katılmıştır.

Çalışmaya toplam 1.102 hasta kaydedilmiş ve 1.073 hasta tedavi edilmiştir. Tedavi 6-14 gün sürdürülmüştür (medyan tedavi süresi 7 gün). Günde bir kez S.C. yolla uygulanan 4.000 IU (40 mg) enoksaparin sodyum, plasebo ile karşılaştırıldığında VTE insidansını anlamlı ölçüde düşürmüştür. Etkililikle ilgili veriler aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

| | Enoksaparin sodyum 2.000 IU (20 mg) günde bir kez S.C. n (%) | Enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) günde bir kez S.C. n (%) | Plasebo n (%) |
|--|---|---|----------------------|
| Akut Hastalık Sırasında Tedavi Edilen Tüm Olgular | 287 (100) | 291(100) | 288 (100) |
| Total VTE (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| Total DVT (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| Proksimal DVT (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| VTE = venöz tromboembolik olaylar; bunlar arasında DVT, PE, ve tromboembolik kökenli olduğu düşünülen ölüm bulunmaktadır | | | |
| * p değeri, plaseboya karşı =0,0002 | | | |

Çalışma kayıt tarihinden yaklaşık 3 ay sonra enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) grubundaki VTE insidansı plasebo grubuna anlamlı ölçüde daha düşük kalmayı sürdürmüştür. Total ve majör kanama olaylarının sıklığı plasebo grubunda %8,6 ve %1,1, enoksaparin sodyum 2.000 IU (20 mg) grubunda %11,7 ve %0,3 ve enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) grubunda ise %12,6 ve %1,7 olarak belirlenmiştir.

Pulmoner embolizmin eşlik ettiği ya da etmediği derin ven trombozunun tedavisi

PE'nin eşlik ettiği ya da etmediği akut alt ekstremitte DVT'si olan 900 hastanın katıldığı çok merkezli, paralel gruplu bir çalışmada olgular hastanede aşağıdaki tedavi gruplarına randomize edilmiştir: (i) enoksaparin sodyum 150 IU/kg (1,5 mg/kg) günde bir kez S.C., (ii) enoksaparin sodyum 100 IU/kg (1 mg/kg) her 12 saatte bir S.C., ya da (iii) heparin IV bolus (5,000 IU) ve sonrasında sürekli infüzyon (aPTT 55-85 saniye olacak şekilde). Tüm hastalara aynı zamanda, enoksaparin sodyum ya da standart heparin tedavisini izleyen ilk 72 saat içerisinde varfarin sodyum tedavisi de başlanmış (protrombin zamanına göre INR 2,0-3,0 olacak şekilde) ve bu tedavi 90 gün süreyle devam ettirilmiştir. Enoksaparin sodyum ya da standart heparin tedavisi minimum 5 gün süreyle ve hedeflenen varfarin sodyum INR'sine ulaşılan kadar sürdürülmüştür. Her iki enoksaparin sodyum rejimi yineleyen venöz tromboembolizm riskini (DVT ve/veya PE) azaltmak açısından standart heparin tedavisine eşdeğer bulunmuştur. Aşağıdaki tabloda etkililik verileri sunulmaktadır.

| | Enoksaparin sodyum 150 IU/kg (1,5 mg/kg) günde bir kez S.C. n (%) | Enoksaparin sodyum 100 IU/kg (1 mg/kg) günde iki kez S.C. n (%) | Heparin aPTT'ye göre ayarlı IV Terapi n (%) |
|--|--|--|--|
| PE'li ya da PE'siz tedavi edilmiş tüm DVT hastaları | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Total VTE (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Yalnızca DVT (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Yalnızca DVT (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| PE (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| VTE = venöz tromboembolik olay (DVT ve/veya PE) *Total VTE için tedavi farklarına ilişkin %95 güven aralığı: - Heparine karşı günde bir kez enoksaparin sodyum (-3 ila 3,5) - Heparine karşı 12 saatte bir enoksaparin sodyum (-4,2 ila 1,7). | | | |

Majör kanama sıklığı; günde bir kez 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparin sodyum grubunda %1,7, günde iki kez enoksaparin sodyum 100 IU/kg (1 mg/kg) grubunda %1,3 ve heparin grubunda %2,1 olarak belirlenmiştir.

Aktif kanserli hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) tedavisinin uzatılması ve tekrarının önlenmesi

Sınırlı sayıda hasta ile yapılan klinik çalışmalarda, 3 ila 6 ay boyunca günde bir veya iki kez enoksaparin verilen hastalarda bildirilen tekrarlayan VTE oranları, varfarin ile karşılaştırılabilir görünmektedir.

Sınırlı sayıda hasta ile yapılan klinik çalışmalarda, 3 ila 6 ay boyunca günde bir veya iki kez verilen enoksaparin ile tedavi edilen hastalarda bildirilen tekrarlayan VTE oranları, varfarinli olanlarla karşılaştırılabilir görünmektedir. Gerçek yaşam ortamındaki etkinlik, VTE ve diğer trombotik durumları olan hastaların kayıtlı olduğu çok uluslu RIETE kayıt defterinden;

semptomatik VTE'si ve aktif kanseri olan 4.451 hastadan oluşan bir kohortta değerlendirilmiştir. 3.526 hasta, 6 aya kadar S.C. enoksaparin ve 925 hasta S.C. tinzaparin veya dalteparin almıştır. Enoksaparin ile tedavi olan 3.526 hastadan, 891 hasta başlangıçta günde bir kez 1,5 mg/kg ile tedavi edilmiştir ve tedavileri 6 aya kadar uzamıştır, 1.854 hasta başlangıçta günde iki kez 1,0 mg/kg doz ile tedavi edilmiştir ve tedavileri 6 aya kadar uzamıştır ve 687 hasta başlangıçta günde iki kez 1,0 mg/kg, ardından 6 aya kadar uzatılmış tedavi olarak günde bir kez 1,5 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Doz değişikliğine kadar ortalama tedavi süresi 17 gün ve tedavi süresinin ortanca günü 8. gündür. İki tedavi grubu arasında, VTE nüksetme oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır, enoksaparin önceden belirlenmiş 1,5' lik eşdeğerlik kriterini karşılamıştır (ilgili ortak değişkenlere göre ayarlanmış HR 0,817, %95 GA: 0,499 – 1,336). Majör (ölümcül veya ölümcül olmayan) kanama ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin görece riskleri açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Aşağıdaki tablolarda ilgili veriler sunulmaktadır.

RIETECAT çalışmasının etkililik ve güvenlilik sonuçları

| Sonuç | Enoksaparin n=3.526 | Diğer LMWH | Ayarlanmış tehlike oranları/ diğer LMWH [% 95 güven aralığı] |
|----------------------|------------------------|--------------|--|
| VTE yinelemesi | 70 (% 2,0) | 23 (% 2,5) | 0,817; [0,499-1,336] |
| Majör kanama | 111 (% 3,1) | 18 (%1,9) | 1,522; [0,899-2,577] |
| Majör olmayan kanama | 87 (% 2,5) | 24 (% 2,6) | 0,881; [0,550-1,410] |
| Toplam ölüm | 666 (% 18,9) | 157 (% 17,0) | 0,974; [0,813-1,165] |

RIETECAT çalışmasında 6 ayı tamamlayanlar arasında kullanılan tedavi dozu sonuçlarına ilişkin sonuçlar aşağıda verilmiştir:

Tablo: Farklı dozlara göre 6 aylık tedaviyi tamamlayan hastaların sonuçları

| Sonuç N (%) (%95 Güven aralığı) | Enoksa parin tüm dozları | Enoksaparin tüm dozları | | | | | AB onaylı DMAH'ler |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| | | Enoksapa rin OD | Enoksa parin BID | Enoksap arin BID' dan OD' ye | Enoksap arin OD' den BID'a | Enoksap arin Birden fazla geçiş | |
| | N=1.432 | N=444 | N=529 | N=406 | N=14 | N=39 | N=428 |
| VTE' nin tekrarlama sı | 70 (% 4,9) (% 3,8- % 6,0) | 33 (% 7,4) (% 5,0- % 9,9) | 22 (% 4,2) (% 2,5- % 5,9) | 10 (% 2,5) (% 0,9- % 4,0) | 1 (% 7,1) (% 0- % 22,6) | 4 (% 10,3) (% 0,3- % 20,2) | 23 (% 5,4) (% 3,2- % 7,5) |
| Majör kanama (ölümcül ve ölümcül olmayan) | 111 (% 7,8) (% 6,4- % 9,1) | 31 (% 7,0) (% 4,6- % 9,4) | 52 (% 9,8) (% 7,3- % 12,4) | 21 (% 5,2) (% 3,0- % 7,3) | 1 (% 7,1) (% 0- % 22,6) | 6 (% 15,4) (% 3,5- % 27,2) | 18 (% 4,2) (% 2,3- % 6,1) |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Klinik öneme sahip majör olmayan kanamalar | 87 (% 6,1) (% 4,8- % 7,3) | 26 (% 5,9) (% 3,7- % 8,0) | 33 (% 6,2) (% 4,2- % 8,3) | 23 (% 5,7) (% 3,4- % 7,9) | 1 (% 7,1) (% 0- % 22,6) | 4 (% 10,3) (% 0,3- % 20,2) | 24 (% 5,6) (% 3,4- % 7,8) |
| Tüm nedenlere bağlı ölümler | 666 (% 46,5) (% 43,9- % 49,1) | 175 (% 39,4) (% 34,9- % 44,0) | 323 (% 61,1) (% 56,9- % 65,2) | 146 (% 36,0) (% 31,3- % 40,6) | 6 (% 42,9) (% 13,2- % 72,5) | 16 (% 41,0) (% 24,9- % 57,2) | 157 (% 36,7) (% 32,1- % 41,3) |
| Ölümcül PE veya kanamaya bağlı ölüm | 48 (% 3,4) (% 2,4- % 4,3) | 7 (% 1,6) (% 0,4- % 2,7) | 35 (% 6,6) (% 4,5- % 8,7) | 5 (% 1,2) (% 0,2- % 2,3) | 0 (0%) - | 1 (% 2,6) (0% - % 7,8) | 11 (% 2,6) (% 1,1- % 4,1) |

*Tüm veriler % 95 güven aralığındadır.

Unstabil angina ve ST-elevasyonsuz miyokard enfarktüsünün tedavisi

Büyük ve çok merkezli bir çalışmaya kararsız anginanın akut fazında olan veya non-Q-dalgalı miyokard enfarktüsü geçiren 3171 hasta katılmıştır. Bu hastalar asetilsalisilik asit ile birlikte (günde bir kez 100-325 mg) her 12 saatte bir 100 IU/kg (1 mg/kg) S.C. enoksaparin sodyum ya da aPTT'ye göre ayarlanmış IV standart heparin almışlardır. Hastane tedavisi en az 2 gün ve en fazla 8 gün uygulanmıştır ve tedavi klinik stabilizasyon, revaskülarizasyon, ya da taburculuğa kadar sürdürülmüştür. Hastalar en az 30 gün izlenmiştir. Heparin ile karşılaştırıldığında, enoksaparin sodyum angina pectoris, miyokard enfarktüsü ve ölümden oluşan kombine insidansı anlamlı ölçüde azaltmıştır ve 14. gündeki insidans %19,8'den %16,6'ya düşmüştür (göreceli riskte %16,2'lik azalma). Kombine insidanstaki bu azalma 30 gün sonra da korunmuştur (%23,3'den %19,8'e; göreceli riskte %15 azalma).

Majör kanamalarda anlamlı farklılık belirlenememiş, ancak S.C. enjeksiyon bölgesinde kanama daha sık bulunmuştur.

Akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü tedavisi

Büyük ve çok merkezli bir çalışmada fibrinolitik tedaviye uygun olan 20.479 STEMI hastası 48 saat süreyle 3.000 IU'luk (30 mg) tek IV bolus artı 100 IU/kg (1 mg/kg) S.C. doz ve ardından her 12 saatte bir 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparin sodyum ya da aPTT'ye göre ayarlanmış standart IV heparin kullanacak şekilde randomize edilmiştir. Ayrıca tüm hastalar en az 30 gün süreyle asetilsalisilik asit ile tedavi edilmiştir. Ağır böbrek yetmezliği olanlarda ve ≥ 75 yaşındaki hastalarda enoksaparin sodyum dozu ayarlanmıştır. S.C. enoksaparin sodyum dozları hastaneden çıkış tarihine kadar ya da maksimum sekiz gün süreyle (hangisi önce gerçekleşirse) uygulanmıştır.

4.716 hastaya çift-kör antitrombotik desteği altında perkütan koroner girişim uygulanmıştır. Böylelikle, enoksaparin sodyum grubundaki hastalarda PCI daha önceki çalışmalardabelirlenmiş tedavi rejimi kullanılarak enoksaparin sodyum tedavisi sırasında

(değişiklik yapılmaksızın) gerçekleştirilmiştir; buna göre son S.C. uygulama ile balonun şişirilmesi arasındaki süre 8 saatten az ise ek doz verilmemiş, son S.C. uygulama ile balonun şişirilmesi arasındaki süre 8 saatten uzun ise 30 IU/kg IV bolus (0,3 mg/kg) enoksaparin sodyum verilmiştir.

Standart heparin ile karşılaştırıldığında enoksaparin sodyum primer sonlanım noktasını (randomizasyonu izleyen 30 gün içerisinde yineleyen miyokard enfarktüsü ya da herhangi bir sebebe bağlı ölüm) anlamlı ölçüde azaltmıştır: enoksaparin sodyum grubunda %9,9, standart heparin grubunda %12 (göreceli riskte %17 azalma; $p < 0,001$).

Etkililikle ilgili sonuçların bazılarında enoksaparin sodyumun sağladığı yararlar 48. saatte ortaya çıkmaya başlamış ve 48. saatte standart heparin ile karşılaştırıldığında yineleyen miyokard enfarktüsü için göreceli riskte %35 azalma belirlenmiştir ($p < 0,001$).

Yaş, cinsiyet, enfarktüsün yerleşimi, diyabet öyküsü, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, uygulanan fibrinolitik tipi ve çalışma ilacıyla tedaviye kadar geçen süreye göre tanımlanan başlıca alt-gruplarda enoksaparin sodyumun primer sonlanım noktası üzerinde tutarlı yarar sağladığı belirlenmiştir.

Randomizasyondan sonraki 30 gün içerisinde perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda (göreceli riskte %23 azalma) ya da medikal olarak tedavi edilen hastalarda (göreceli riskte %15 azalma, etkileşim için $p=0,27$) enoksaparin sodyumun standart heparine göre anlamlı tedavi yararı sağladığı görülmüştür.

Ölüm, yineleyen miyokard enfarktüsü ya da intrakraniyal yarardan oluşan 30 günlük bileşik sonlanım noktasına bakıldığında (net klinik yararı yansıtır) bu oranın enoksaparin sodyum grubunda (%10,1) heparin grubuna göre (%12,2) anlamlı ölçüde daha düşük olduğu ($p < 0,0001$) ve enoksaparin sodyum lehine göreceli riskte %17 azalma gerçekleştiği görülmüştür. 30. gündeki majör kanama insidansı da enoksaparin sodyum grubunda (%2,1) heparin grubuna (%1,4) göre anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p < 0,0001$). Enoksaparin sodyum grubunda (%0,5) gastrointestinal kanama insidansı heparin grubuna göre (%0,1) daha yüksek bulunmuş, buna karşılık intrakraniyal kanama insidansının her iki grupta da benzer olduğu saptanmıştır (enoksaparin sodyum ile %0,8 ve heparin ile %0,7).

Enoksaparin sodyumun primer sonlanım noktası üzerinde ilk 30 günde gösterdiği yararlı etki, 12 aylık izlem döneminde de korunmuştur.

Hepatik yetmezlik

Sirotik hastalarda (Child-Pugh sınıfı B-C) 4.000 IU (40 mg) enoksaparin sodyum kullanımına ilişkin literatür verilerine dayanarak, enoksaparin sodyumun portal ven trombozunu önlemekte etkili ve güvenli olduğu görülmektedir. Ancak literatür çalışmalarının bazı kısıtlı yönleri olabileceği unutulmamalıdır. Hepatik yetmezliği olan hastalarda kanama potansiyeli arttığından, enoksaparin sodyum bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4) ve sirotik hastalarda (Child Pugh sınıfı A, B ya da C) resmi nitelikte doz bulma çalışması düzenlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Enoksaparin sodyumun farmakokinetik parametreleri, esas olarak; plazma anti-Xa aktivitesinin zaman süreci ve ayrıca anti-IIa aktivitesi açısından, önerilen dozaj aralıklarında; tekli ve tekrarlanan subkütan uygulamadan sonra ve tekli intravenöz uygulamadan sonra incelenmiştir.

Anti-Xa ve anti-IIa farmakokinetik aktivitelerin kantitatif tayini, validasyonu yapılmış amidolitik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Emilim:

Subkütan enjeksiyonun ardından anti-Xa aktivitesine dayanarak enoksaparin sodyumun mutlak biyoyararlanımı % 100'e yakındır.

Farklı dozlar ve doz rejimleri kullanılabilir.

Ortalama maksimum plazma anti-Xa aktivitesi subkütan enjeksiyondan 3-5 saat sonra gözlenmekte ve 2.000 IU, 4.000 IU, 100 IU/kg ve 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg ve 1,5 mg/kg) dozlarının tek subkütan uygulanmasını takiben sırasıyla yaklaşık 0,2; 0,4; 1 ve 1,3 anti-Xa IU/mL'ye ulaşmaktadır.

3.000 IU (30 mg) dozda IV bolus ve hemen ardından subkütan yolla 12 saatte bir uygulanan 1 mg/kg, 1,16 IU/mL'lik başlangıç pik anti-Faktör Xa düzeyleri (n = 16) ve sabit durum düzeylerinin %88'ine karşılık gelen bir ortalama etkilenim sağlamıştır. Sabit duruma tedavinin ikinci gününde ulaşılmaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde günde bir kez 4.000 IU (40 mg) ve günde bir kez 150 IU/kg (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 ulaşılmaktadır. Günde iki kez 100 IU/kg'lık (1 mg/kg) rejiminin tekrarlanan subkütan uygulanmasını takiben sabit duruma 3. gün ile 4. gün arasında ulaşılmakta 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.

Sağlıklı gönüllülerde 100-200 mg/mL'lik doz aralığında enjeksiyon hacmi ve doz konsantrasyonu farmakokinetik parametreleri etkilememektedir.

Enoksaparin sodyumun farmakokinetik profili önerilen doz aralığında lineer görünümüldür.

Hastalar arasında ve aynı hasta içinde değişkenlik düşüktür. Tekrarlanan S.C. uygulamalardan sonra birikim görülmez.

Subkütan uygulamadan sonra plazma anti-IIa aktivitesi anti-Xa aktivitesine kıyasla yaklaşık 10 kat daha düşüktür. Ortalama maksimum anti-IIa aktivitesi subkütan uygulamadan yaklaşık 3-4 saat sonra gözlenmekte ve günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg) ve günde bir kez 150 IU/kg'ın

(1,5 mg/kg) tekrarlanan uygulanmasını takiben sırasıyla 0,13 IU/mL ve 0,19 IU/mL'ye ulaşmaktadır.

Dağılım:

Enoksaparin sodyum anti-Xa aktivitesinin dağılım hacmi yaklaşık 4,3 litredir ve kan hacmine yakındır.

Biyotransformasyon:

Enoksaparin sodyum esas olarak karaciğerde, depolimerizasyon ve/veya desülfasyon yoluyla son derece azalmış biyolojik potense sahip düşük molekül ağırlıklı türlere metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Enoksaparin sodyum düşük klirensli bir ilaçtır ve 150 IU/kg'lık (1,5 mg/kg) 6-saatlik IV infüzyondan sonra ortalama anti-Xa plazma klirensi 0,74 L/sa düzeyindedir.

Eliminasyon monofazik görünümlüdür ve yarılanma ömrü tek S.C. doz sonrasında 5 saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 7 saat civarındadır.

Aktif metabolitlerin renal klirensi uygulanan dozun yaklaşık %10'unu ve aktif ve aktif olmayan metabolitlerin renal atılımı dozun %40'ını temsil etmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Bir popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına göre, enoksaparin sodyumun kinetik profili böbrek fonksiyonu normal olduğunda yaşlı bireylerde genç bireylere kıyasla farklılık göstermemektedir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu yaşla birlikte düştüğünden, yaşlı hastalarda enoksaparin sodyum eliminasyonu azalma gösterebilir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.2 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

İleri evreli sirozu olan ve günde bir kez 4.000 IU (40 mg) enoksaparin sodyum ile tedavi edilen hastalarda, maksimum anti-Xa aktivitesindeki azalma ile hepatik yetmezliğin şiddetindeki artış (Child-Pugh kategorisiyle değerlendirilmiştir) arasında ilişki saptanmıştır. Bu azalmanın ana sebebi, hepatik yetmezliği olan hastalarda ATIII sentezindeki azalmaya bağlı olarak ATIII düzeylerinin de azalmasıdır.

Böbrek Yetmezliği:

Sabit durumda anti-Xa plazma klirensi ile kreatinin klirensi arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir ve bu, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda enoksaparin sodyum klirensinin azaldığını göstermektedir. Sabit durumda eğri altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen anti-Xa maruz kalma, tekrarlanan günde bir kez subkütan 4.000 IU (40 mg) dozlarından sonra hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50-80 mL/dk) ve orta derecede böbrek yetmezliği

(kreatinin klirensi 30-50 mL/dk) olan hastalarda küçük bir artış göstermektedir. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk) olan hastalarda ise, sabit durumda EAA, tekrarlanan günde bir kez subkütan 4.000 IU (40 mg) dozlarından sonra ortalama %65 oranında anlamlı bir artış göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.2).

Kilo:

Tekrarlanan günde bir kez subkütan 150 IU/kg (1,5 mg/kg) doz uygulamasından sonra, anti-Xa aktivitesi için ortalama EAA sabit durumda obez sağlıklı gönüllülerde (BMI 30-48 kg/m²) obez olmayan kontrollere kıyasla biraz daha yüksek olup, E_{max} (maksimum anti-Xa aktivitesi) artmamaktadır. Obez bireylerde subkütan doz uygulamasıyla daha düşük bir kiloya göre ayarlanmış klirens söz konusudur.

Kiloya göre ayarlanmamış doz uygulandığında, tek bir subkütan 4.000 IU (40 mg) dozu takiben anti-Xa maruz kalma düzeyinin, normal kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında düşük kilolu kadınlarda (< 45 kg) %52 ve düşük kilolu erkeklerde (< 57 kg) %27 daha yüksek olduğu saptanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Hemodiyaliz:

25 IU, 50 IU ya da 100 IU/kg'lık tek IV dozlardan (0,25, 0,5 ya da 1 mg/kg) sonra enoksaparin sodyumun farmakokinetik profili kontrol popülasyonundakine benzer bulunmuş, ancak EAA değerinin kontrole göre 2 kez daha yüksek olduğu görülmüştür.

Farmakokinetik etkileşimler:

Eşzamanlı olarak birlikte uygulandığında, enoksaparin sodyum ile trombolitikler arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Enoksaparinin, Ames testi, fare lenfoma hücresi ileriye dönük mutasyon testi dahil olmak üzere *in vitro* testlerde herhangi bir mutajenik aktivite göstermemiştir. Ayrıca *in vitro* insan lenfosit kromozomal düzensizlik testi ve *in vivo* sıçan kemik iliği kromozomal düzensizlik testinde klastojenik etki de gözlemlenmemiştir.

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 herhangi bir teratojenik etki veya fetotoksité bulgusuna rastlanmamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Subkütan Enjeksiyon:

Diğer ürünler ile karıştırılmamalıdır.

IV (Bulus) Enjeksiyon (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Enoksaparin sodyum, sudaki %5 dekstroz ya da normal serum fizyolojik çözeltisi (%0,9) ile güvenle uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Buzdolabında saklamayınız ve dondurmuyunuz.

Önceden doldurulmuş enjektörler tek kullanımlıktır; kullanılmayan kısım atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

0,6 mL çözelti içeren 2 adet kullanıma hazır enjektör

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 675 14 04

Faks: 0 282 675 14 05

e-mail: info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI:

2023/110

9. İLK RUHSAT TARİH/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

VENAPERTA'yı kullanarak kendi kendinize nasıl deri altı eneksiyon yapacaksınız?

VENAPERTA'yı başka enjeksiyonluk sıvılarla karıştırmayınız.

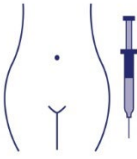
Kendinize VENAPERTA enjeksiyonu yapmak için uygun teknik konusunda önceden eğitilmeniz gerekir. Eğitimle ilgili talimatları yetkin bir sağlık çalışanından veya doktorunuzdan almalısınız. İlacınızla veya kendinize enjeksiyon yapmanızla ilgili sorularınız varsa, lütfen doktorunuza sorunuz.

Uygulama için aşağıdaki 8 adımı izleyiniz:

1.Sabunla ellerinizi ve enjeksiyonu yapacağınız bölgeyi yıkayınız ve kurulayınız.



2. Rahat bir pozisyonda oturunuz veya yatınız. Karın bölgenizde enjeksiyon yapacağınız noktayı kolayca görüp, ulaşabilmelisiniz. Bir kanepeye veya yastıklarla desteklenmiş bir yatağa boylu boyunca uzanabilirsiniz.

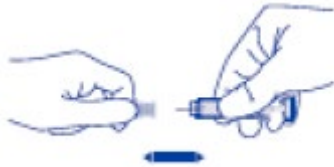


3. Karnınızın sağ veya sol tarafında yanlarına doğru ve göbeğinizden en az 5 cm uzakta bir bölge seçiniz.

UNUTMAYINIZ:

Enjeksiyonu göbeğinizden ve mevcut morluklar veya yara izlerinden en az 5 cm. uzak olacak bir noktaya yapmalısınız. Enjeksiyon noktasını karnınızın sağ ve sol yanında dönüşümlü olarak değiştirmelisiniz.

4. İğne kapağını dikkatlice VENAPERTA enjektöründen çıkarınız. Kapağı atabilirsiniz. İğne dolu ve kullanıma hazırdır.



Hava kabarcıklarını uzaklaştırmak amacıyla kendinize enjeksiyon yapmadan önce enjektör pistonuna **BASTIRMAYINIZ**. Bu ilacın miktarının azalmasına neden olabilir. Kapağı

çıkardıktan sonra, iğnenin temiz kalmasını (steril) sağlamak için iğneyi herhangi bir yere temas ettirmeyiniz.

5. Enjektörü bir kalem tutuyormuş gibi elinize alınız. Diğer elinizle, karnınızda enjeksiyon için seçtiğiniz bölgenin derisini nazikçe yakalayınız ve baş ile işaret parmaklarınızın arasında hafifçe sıkarak bir deri kıvrımı oluşturunuz.



Bütün enjeksiyon boyunca deri kıvrımını tutmaya devam ediniz.

6. İğneyi dik olarak (90° lik açıyla) deri kıvrımına sonuna kadar batırınız
7. Parmağınızla enjektörün pistonunu itiniz. Bu sayede ilaç karın cildinizdeki yağ dokusu içine verilecektir. Enjeksiyon süresince deri kıvrımını tutmaya devam ediniz.



8. İğneyi dik olarak ve bir seferde dışarı doğru çekiniz. Şimdi deri kıvrımını bırakabilirsiniz.



Morarma olmasını engellemek için, uygulama bittikten sonra enjeksiyon bölgesini ovuşturmayınız.

9. Kullandığınız enjektörü güvenli bir şekilde atınız. Enjektörü içine attığınız kabın kapağını sıkıca kapatınız ve çocukların erişemeyeceği bir yerde durmasına dikkat ediniz. Normal ev çöpü için kullanılan bidonlara atmayınız.
- VENAPERTA'yı damar içine tek seferde yapılacak bir enjeksiyonla verilmesi gerektiğinde; bu işlem hastanede gerçekleştirilecektir ve tekniği bilen bir hemşire veya doktor tarafından uygulanacaktır.