Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/18/enox-4000-anti-xa-iu-0-4-ml-10-kullanima-hazir-en
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B01AB05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENOX 4000 anti-Xa IU/0.4 ml kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Enoksaparin sodyum: 40 mg (4000 anti-Xa IU'ya eşdeğer)

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6. l'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör

Berrak, renksiz veya açık sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Venöz tromboemboli profilaksisinde (venlerde pıhtı oluşumunun önlenmesi) özellikle bazı işlemler, örneğin ortopedik veya genel cerrahi sonrası
- Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, çeşitli enfeksiyonlar ve romatizmal hastalıkları içeren akut medikal hastalıklar nedeniyle yatağa bağlı hastaların venöz tromboembolisinin profilaksisinde
- Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımda tromboz oluşumunun önlenmesinde
- Beraberinde pulmoner emboli gelişmiş veya gelişmemiş derin ven trombozunun tedavisinde
- Kararsız angina ve non-Q miyokard infarktüsü tedavisinde aspirin ile birlikte verilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Cerrahi hastalarında venöz tromboz profilaksisi:

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

Yüksek derecede tromboemboli riski olan hastalarda (örn. ortopedik cerrahi) subkutan 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 bağlı 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 Perkutan Koroner Revaskülarizasyon girişimlerinde doz uygulama aralıklarıyla ilgili özel öneriler için: bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümü.

- Medikal hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi:

Önerilen doz subkutan 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'dir. Yüksek hemoraji riski taşıyan hastalar için, doz ikili vasküler giriş için 0.5 mg/kg'a ve tek vasküler giriş 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 gözlendiği durumlarda 0.5 ila 1 mg/kg'lik 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 subkutan 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 non-Q miyokard infarktüsünün tedavisi:

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

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.

Uygulama Şekli:

Subkutan enjeksiyon:

Enoksaparin sodyum, venöz tromboembolik hastalığın önlenmesi, derin ven trombozu tedavisi, kararsız anjina ve non-Q miyokard infarküsü tedavisi icin yalnızca subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Arteryel hat enjeksiyonu:

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

İntramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Tek kullanımlık enjektör hemen kullanıma hazırdır.

Subkutan enjeksiyon tekniği:

Önceden doldurulmuş tek kullanımlık şırıngalar derhal kullanım için hazırdır.

Enjeksiyon tercihen hasta yatar durumdayken yapılmalıdır. Enoksaparin sodyum derin subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Önceden doldurulmuş 20 mg ve 40 mg şırıngaları kullanırken ilaç kaybını önlemek için enjeksiyondan önce şırıngadan hava kabarcıklarını dışarı atmaya çalışmayınız. 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 kıvrımına enjeksiyon tamamlanıncaya değin bırakılmamalıdır. Uygulamadan sonra enjeksiyon yerini ovuşturmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:

(bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Böbrek Yetmezliği" bolümü).

Ağır Böbrek Yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dakika) olan hastalar için aşağıdaki tablolara göre bir doz ayarlaması gerekir, zira bu hastalarda enoksaparin sodyuma maruz kalma anlamlı ölçüde artmaktadır.

Terapötik dozaj sınırları için aşağıdaki dozaj ayarlamaları önerilmektedir:

Standart Doz	Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu
Günde iki kez SC yolla 1 mg/kg	Günde bir kez SC yolla 1 mg/kg
Günde bir kez SC yolla 1.5 mg/kg	Günde bir kez SC yolla 1 mg/kg
30 mg'lik tek bir IV bolus ile birlikte SC yolla uygulanan 1 mg/kg'lık doz, ardından SC yolla günde iki kez 1 mg/kg	30 mg'lık tek bir IV bolus ile birlikte SC yolla uygulanan 1 mg/kg'lık doz, ardından SC yolla günde bir kez 1 mg/kg

Profilaktik dozaj sınırları için aşağıdaki dozaj ayarlamaları önerilmektedir:

Standart doz	Ağır böbrek yetmezliği
Günde bir kez SC yolla 40 mg	Günde bir kez SC yolla 20 mg
Günde bir kez SC yolla 20 mg	Günde bir kez SC yolla 20 mg

Önerilen dozaj ayarlamaları hemodiyaliz endikasyonu için geçerli değildir.

Hafif ve Orta Dereceli Böbrek Yetmezliği:

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

Karaciğer Yetmezliği:

Klinik araştırmalar bulunmadığından, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Enoksaparin sodyumun çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyon bozukluğunun olmaması halinde yaşlılarda herhangi bir doz azaltımına gerek yoktur (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Yaşlılarda Hemoraji” , “Pozoloji ve uygulama şekli ve dozu: Böbrek Yetmezliği”).

4.3 Kontrendikasyonlar

Enoksaparin sodyum, heparin ya da diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler dahil olmak üzere heparin türevlerine karşı aşırı duyarlılık,

Aktif major kanama ve yakın tarihli hemorajik inme dahil olmak üzere yüksek kontrolsüz hemoraji riski taşıyan hastalıklar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Düşük molekül ağırlıklı heparinler üretim metodu, molekül ağırlığı, spesifik anti-Xa aktivitesi, ünite ve doz açısından eşdeğer olmadıklarından birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır. Farmakokinetik özelikler ve bununla ilişkili biyolojik aktivitelerde (örn. anti-trombin aktivitesi ve trombosit etkileşimleri) farklılıklara yol açar. Her ürünün spesifik kullanım şekline özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.

Spinal/Epidural Anestezi:

Enoksaparin sodyum ve spinal/epidural anestezinin birlikte kullanımı ile uzun süreli ya da kalıcı paraliziye yol açan noroaksiyel hematom olguları bildirilmiştir. 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 yerleşik kateterlerin kullanımı ya da hemostazi etkileyen NSAİ ilaçlar gibi ilave ilaçların birlikte kullanımıyla daha büyüktür (bkz. "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümü). Ayrıca travmatik ya da tekrarlanan noroaksiyel fonksiyonun da bu riski arttırdığı düşünülmektedir.

Hekimin epidural/spinal anestezi bağlamında 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 belirti ve semptomlarını saptamak üzere olağanüstü dikkat harcanmalı ve sık izleme yapılmalıdır. Hastalara yukarıdaki belirti ve semptomların herhangi birini yaşamaları halinde derhal hekime bildirmeleri talimatı verilmelidir. Spinal hematom belirti veya semptomlarından kuşkulanılması halinde, ivedilikle tanı konulmalı ve omurilik dekompresyonu dahil olmak üzere tedaviye başlanılmalıdır.

Hekim, tromboprofilaksi için antikoagüle olmuş ya da antikoagüle edilmiş 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. "Farmakokinetik Özellikler" bölümü). Kateterin yerleştirilmesi ya da çıkarılması için en uygun zaman enoksaparinin antikoagülan etkisinin düşük olduğu zamandır.

Bir kateterin yerleştirilmesi 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 trombozun eşlik ettiği 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 kuşkulanılıyorsa, in vitro trombosit agregasyonu testlerinin sınırlı öngörücü değeri bulunmaktadır. Böyle bir olguda enoksaparin sodyum kullanma kararı ancak bu alanda bir uzman ile konsültasyon yapılarak verilmelidir.

Perkütan koroner revaskülarizasyon girişimleri:

Kararsız anjina, non-Q miyokard infarktüsü ve akut ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsü tedavisi sırasında alet kullanılarak uygulanan vasküler girişimi takiben kanama riskini minimum düzeye indirmek için ENOX enjeksiyon dozları arasında bırakılması önerilen zaman aralıklarına kesin olarak uyulmalıdır. Bu, PCI 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/SC 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 hematom oluşumu belirtileri açısından gözlenmelidir.

Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar:

Mekanik kalp kapak protezi olan kadınlarda tromboprofilaksi için ENOX enjeksiyonunun kullanımı yeterli olarak çalışılmamıştır. Tromboemboli riskini azaltmak amacıyla mekanik kalp kapak protezleri olan gebe kadınlara enoksaparin (günde iki kez 1 mg/kg) verilen bir klinik araştırmada, 8 kadından 2'sinde kapak blokajı 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 icin 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.

- İntramüsküler uygulanmamalıdır.

- Hemoraji

Tüm diğer antikoagülanlarda olduğu gibi kanama her yerde oluşabilir (Bkz "istenmeyen etkiler" bölümü). Kanama oluşursa hemorajinin kaynağı araştırılmalı ve uygun tedavi yapılmalıdır.

- 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,
- Kontrolsüz ağır arteriyel hipertansiyon,
- Diyabetik retinopati,
- Yakın tarihli nörolojik ya da oftalmolojik cerrahi,
- Hemostazi etkileyen ilaçların birlikte kullanımı (Bkz. "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümü).

Mekanik kalp kapak protezleri:

Mekanik kalp kapak protezi olan hastalarda tromboprofilaksi için ENOX enjeksiyonunun kullanımı yeterli olarak çalışılmamıştır. Tromboprofilaksi için enoksaparin uygulanan mekanik kalp kapak protezli hastalarda izole kalp kapağı trombozu vakaları bildirilmiştir. Altta yatan hastalıkları ve yetersiz klinik verileri içeren şaşırtıcı faktörler bu vakaların incelenmesini kısıtlamaktadırlar. Bu vakaların bir kısmı trombozun maternal veya fetal ölüme yol açtığı gebe kadınlardır. Mekanik kalp kapak protezi olan gebe kadınlar tromboembolizm için yüksek risk altında bulunabilirler.

Yaşlılarda hemoraji:

Yaşlılarda profilaktik dozaj sınırları ile kanama eğiliminde herhangi bir artış gözlenmemektedir. Bununla birlikte gecikmiş itrah nedeniyle yaşlı hastalar (özellikle 80 yaş ve üzerindeki hastalar) terapötik dozaj sınırları ile kanama komplikasyonları açısından artan risk altında olabilirler. Dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir (bkz. "Pozoloji ve uygulama şekli: Yaşlılar" bölümü).

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, enoksaparin sodyuma maruz kalmada olan artış ile kanama riski de artar. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) olan hastalarda enoksaparin sodyuma maruz kalma anlamlı ölçüde arttığından, terapötik ve profilaktik dozaj sınırları için bir dozaj ayarlanması önerilmektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika) ve hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 ml/dakika) olan hastalarda herhangi bir dozaj ayarlanması önerilmemekle birlikte, dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli: Böbrek Yetmezliği bölümü).

Düşük Kilo:

Düşük kilolu kadınlarda (<45 kg) ve düşük kilolu erkeklerde (<53 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.

Trombosit sayımının izlenmesi:

Antikor aracılığıyla heparin kaynaklı trombositopeni riski düşük molekül ağırlıklı heparinlerle de söz konusudur. Trombositopeni oluşması halinde bu çoğunlukla 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 sayımınında 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 şekilleri

Eğer kesin olarak endike değilse hemostazi etkileyen ajanlarin enoksaparin sodyum tedavisinden önce kesilmesi önerilmektedir. Bu ajanlar aşağıdaki ilaçları içermektedir:

- Sistemik salisilatlar, asetilsalisilik asit ve ketorolak dahil olmak üzere NSAI 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, sülfinpirazon.

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

Eğer kombinasyon endike ise, 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

Deneysel araştırmalar bir fetotoksisite veya teratojenite bulgusu ortaya koymamıştır.

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

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.

(Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar ve mekanik kalp kapak protezleri" bölümü).

Laktasyon dönemi

Deneysel çalışmalarda, ^{35}S-enoksaparin sodyum ya da işaretli metabolitlerinin sütteki konsantrasyonunun çok düşük olduğu bildirilmiştir. Değişmemiş enoksaparin sodyumun insan sütünde atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Enoksaparin sodyumun oral absorpsiyonu olası değildir. Bununla birlikte, bir önlem olarak, enoksaparin sodyum almakta olan süt veren annelerin emzirmeden kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite'ye ait çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hemoraji:

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, aşağıdaki ilişkili risk faktörlerinin varlığında kanama görülebilir: Kanamaya yatkın organik lezyonlar, invaziv girişimler veya hemostazi etkileyen ilaçların kullanılması (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümü). Kanamanın kökeni araştırılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Retroperitoneal ve intrakraniyal kanama gibi majör hemorajiler bildirilmiştir. Bu olgulardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır.

Enoksaparin sodyum'un spinal/epidural anestezi veya spinal fonksiyonu sırasında uygulanması ile nöroaksiyel hematomlar bildirilmiştir. Bu olaylar uzun süreli ya da kalıcı paraliziler gibi değişen derecelerde nörolojik zedelenmelerle sonuçlanmıştır (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümü).

Trombositopeni:

Tedavinin ilk günleri içinde hafif, geçici, asemptomatik trombositopeni bildirilmiştir. Trombozun eşlik ettiği nadir immüno-alerjik trombositopeni olguları bildirilmiştir. Bazı olgularda tromboz organ infarktüsü ya da ekstremite iskemisiyle komplike olmuştur. (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Trombosit sayımlarının izlenmesi" bölümü).

Lokal reaksiyonlar:

Subkutan enoksaparin sodyum enjeksiyonunu takiben ağrı, hematom ve hafif lokal irritasyon görülebilir. Nadir olarak, enjeksiyon bölgesinde kistik olmayan enoksaparin sodyum birikimi sert enflamatuvar nodüller şeklinde gözlenmiştir. Bu nodüller birkaç gün sonra çözülmektedir ve tedavinin kesilmesine neden olmamalıdır. Heparinler ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler ile genellikle enjeksiyon bölgesinde oluşan istisnai deri nekrozu olguları bildirilmiştir. Çoğunlukla bu fenomenlere, infiltre olmuş ve ağrılı purpura veya eritematoz plaklar öncelik etmektedir. Enoksaparin sodyum ile tedavi kesilmelidir.

Diğer:

Nadir olmakla birlikte, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonları içeren kütanoz (büllü erüpsiyonlar) veya sistemik alerjik reaksiyonlar görülebilir. Bazı olgularda tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Çok nadir olmakla birlikte hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı kütanoz vaskülit vakaları rapor edilmiştir.

Trombosit sayımları ve karaciğer enzim düzeylerinde asemptomatik ve geri dönüşlü artışlar bildirilmiştir.

Heparinler ve düşük molekül ağırlıklı heparinler ile hiperkalemi vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal sistem: Bulantı, diyare bildirilmiştir.

Santral sinir sistemi: Ateş, konfüzyon, ağrı bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi:

İntravenöz, ekstrakorporeal veya subkutan 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 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: Heparin grubu - Antitrombotik ATC
kodu: B01 AB05

Enoksaparin sodyum yaklaşık 4500 dalton ortalama molekül ağırlığına sahip Düşük Molekül Ağırlıklı Heparindir. İlaç maddesi sodyum tuzudur. Moleküler ağırlık dağılımı:

<2000 dalton < 20%

2000 ila 8000 dalton > 68%

>8000 dalton < 18%

Enoksaparin sodyum, domuz intestinal mukozasından türetilen heparin benzil esterin alkalin depolimerizasyonu ile elde edilmektedir. Yapısı, zincirin indirgenmeyen ucunda bir 2-O-sülfo-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 değişmektedir) polisakkarit zincirin indirgenen ucunda bir 1,6 anhidro türevi içermektedir. Yüksek anti-Xa (100 I.U./mg) ve düşük anti-II a veya anti-trombin (28 I.U. /mg) aktivitesi vardır.

Sağlıklı gönüllülerde 100-200 mg/ml aralığındaki enoksaparin konsantrasyonunda araştırılan farmakodinamik parametreler benzer bulunmuştur.

Klinik etkinlik

Kararsız angina ve non -Q miyokard infarktüsünün tedavisi:

Geniş çaplı çok merkezli bir araştırmada, kararsız angina veya non-Q miyokard infarktüsü akut fazında kaydedilen 3.171 hasta, aspirinle (100-325 mg/gün) birlikte subkutan 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 insidansının heparine kıyasla anlamlı ölçüde düşürmüştür. Bunun yanı sıra, enoksaparin sodyum grubunda daha az sayıda hastaya perkütanoz transluminal koroner anjioplasti (PTCA) ya da koroner arter bypass greft (CABG) uygulaması yapılmıştır (30. günde %15.8 rölatif risk azalması).

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

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

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

Biyoyararlanımı ve Emilim:

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

Ortalama maksimum plazma anti-Xa aktivitesi subkutan enjeksiyondan 3-5 saat sonra gözlenmekte ve 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg vc 1.5 mg/kg dozlarının tek subkutan 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 SC 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.

Enoksaparinin farmakokinetiğinin önerilen dozaj sınırlarının üzerinde doğrusal olduğu görülmektedir. Hasta içi ve hastalar arası değişkenlik düşüktür. Sağlıklı gönüllülerde günde bir kez 40 mg ve günde bir kez 1.5 mg/kg rejimlerinin tekrarlanan subkutan uygulanmasını takiben, tek doz sonrasına kıyasla yaklaşık %15 daha yüksek bir ortalama maruz kalma oranı ile sabit duruma 2. gün ulaşılmaktadır. Sabit durum enoksaparin aktivitesi düzeyleri tek doz farmakokinetiği ile iyi öngörülmektedir. Günde iki kez 1 mg/kg rejiminin tekrarlanan subkutan 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. Enoksaparin sodyum farmakokinetiği dikkate alındığında, sabit durumdaki bu farklılık beklenen bir olgudur ve terapötik sınır içindedir.

Subkutan uygulamadan sonra plazma anti-IIa aktivitesi anti-Xa aktivitesine kıyasla yaklaşık 10 kat daha düşüktür. Ortalama maksimum anti-IIa aktivitesi subkutan uygulamadan yaklaşık 3-4 saat sonra gözlenmekte ve günde iki kez 1 mg/kg ve günde bir kez 1.5 mg/kg'in tekrarlanan uygulanmasını takiben sırasıyla 0.13 IU/ml ve 0.19 IU/ml'ye ulaşmaktadır.

Dağılımı:

Enoksaparin sodyum anti-Xa aktivitesinin dağılım hacmi yaklaşık 5 litredir ve kan hacmine bağlıdır.

Metabolizma ve İtrah:

İtrahın, tek subkutan dozdan sonra 4 saat ile tekrarlanan doz uygulamasından sonra 7 saat arasında seyreden bir yarılanma ömrü ile monofazik olduğu görülmektedir.

Enoksaparin sodyum esas olarak karaciğerde, depolimerizasyon ve/veya desülfasyon yoluyla son derece azalmış biyolojik potense sahip düşük molekül ağırlıklı türlere metabolize olmaktadır. Aktif metabolitlerin renal itrahı uygulanan dozun yaklaşık %10'unu ve aktif ve aktif olmayan metabolitlerin renal atılım dozun %40'ını temsil etmektedir.

Özel popülasyonlardaki özellikleri:

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. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Yaşlılarda Hemoraji "Pozoloji ve uygulama şekli: Yaşlılar; Farmakokinetik Veriler: Böbrek Yetmezliği").

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 AUC ile ifade edilen anti-Xa maruz kalma, tekrarlanan günde bir kez subkutan 40 mg dozlarından sonra hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50-80 ml/dakika) ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30-50 ml/dakika) olan hastalarda küçük bir artış göstermektedir. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dakika) olan hastalarda ise, sabit durumda AUC, tekrarlanan günde bir kez subkutan 40 mg dozlarından sonra ortalama %65 oranında anlamlı bir artış göstermektedir (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Böbrek Yetmezliği"; "Pozoloji ve uygulama şekli: Böbrek Yetmezliği").

Kilo:

Tekrarlanan günde bir kez subkutan 1.5 mg/kg doz uygulamasından sonra, anti-Xa aktivitesi için ortalama AUC sabit durumda obez sağlıklı gönüllülerde (BMI 30-48 kg/m^2) obez olmayan kontrollere kıyasla biraz daha yüksek olup, Amax artmamaktadır. Obez bireylerde subkutan doz uygulamasıyla daha düşük bir kiloya göre ayarlanmış klirens söz konusudur.

Kiloya göre ayarlanmamış doz uygulandığında, tek bir subkutan 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. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Düşük Kilo" bölümü).

Hemodiyaliz:

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

Farmakokinetik etkileşimler:

Eş zamanlı olarak birlikte uygulandığında, enoksaparin ile trombolitikler arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Enoksaparinin kanserojen potansiyelini değerlendirmeye yönelik olarak hayvanlar üzerinde uzun dönemli bir araştırma yapılmamıştır.

Enoksaparinin, Ames testi, fare lenfoma hücresi ileriye dönük mutasyon testi ve insan lenfosit kromozomal düzensizlik testi dahil 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 SC doz düzeylerine kadar fertilite ve reprodüktif performans üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Gebe sıçan ve tavşanlarda, 30 mg/kg/gün enoksaparin SC doz düzeylerine kadar teratoloji araştırmaları yapılmıştır. Enoksaparin kaynaklı hiçbir teratojenik etki veya fetotoksisite bulgusuna rastlanmamıştır.

Enoksaparinin antikogülan etkilerinin yanı sıra, 15 mg/kg/gün doz uygulaması ile hem sıçan ve köpekler üzerinde yapılan 13 haftalık subkutan toksisite araştırmalarında hem de l0 mg/kg/gün doz uygulaması ile sıçan ve maymunlar üzerinde yapılan 26 haftalık subkutan ve intravenöz toksisite araştırmalarında hiçbir yan etki bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin Listesi

Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

Subkutan Enjeksiyon:

Diğer ürünler ile karıştırılmamalıdır.

İntravenöz (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 niteliği ve içeriği

Primer Ambalaj:

Şırınga haznesi: Tip I cam
Hipodermik iğne: Pasifleştirilmiş paslanmaz çelik iğne
İğne koruyucusu: Klorobutil Elastomer
Koruyucunun ucunda sert kauçuk: Polipropilen
Piston Tıpası: Klorobutil elastomeric tıpa
Piston kolu: Polipropilen, polistiren ya da polietilen olabilir.
Emniyet mekanizması: Copolyster

Sekonder Ambalaj:

1. Sekonder Ambalaj: PVC/Pet/Easypeel Blister

2. Sekonder Ambalaj: 280 g/m^2 Amerikan Blister karton kutu

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. TİC. A.Ş.
Acıbadem Köftüncü Sokak No: 1
34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel.: (216) 326 69 65
Faks: (216) 340 13 77

8. RUHSAT NUMARASI: 253/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: