

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

ENOX 10000 anti-Xa IU/1.0 ml kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Enoksaparin sodyum: 100 mg (10000 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 Q dalgasız (miyokard nekrozu bulunmasına karşın EKG de Q dalgasının gelişmediği) Q dalgasız miyokard infarktüsü tedavisinde aspirin ile birlikte verilmelidir.
- 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:

- Cerrahi hastalarında venöz tromboz profilaksisi:

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

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

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

Bazı durumlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir ve tedaviye hasta trombo-emboli riski altında olmaya devam ettiği ve yatağa 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 Perkütan Koroner Revaskülarizasyon girişimlerinde doz uygulama aralıklarıyla ilgili özel öneriler için: (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- Medikal hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi:

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

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

-Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal dolaşımda tromboz oluşumunun engellenmesi:

Önerilen doz 1 mg/kg'dır. Yüksek hemoraji riski taşıyan hastalar için, doz ikili vasküler 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 gözlemlendiği durumlarda 0.5 ila 1 mg/kg'lık ek bir doz uygulanabilir.

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

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

-Kararsız angina ve Q dalgasız miyokard infarktüsünün tedavisi:

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

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

-Akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsünün (STEMİ) tedavisi:

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

Bir trombolitik (fibrine spesifik ya da fibrine spesifik olmayan) ile birlikte uygulandığında, enoksaparin sodyum, fibronolitik tedavinin başlangıcının 15 dakika öncesi ila 30 dakika sonrası arasında verilmelidir. STEMI olduğu belirlendiğinde, tüm hastalara hemen

asetilsalisilik asit (ASA) verilmeli ve kontrendike olmaması durumunda ASA uygulamasına (günde bir kez 75 ila 325 mg) devam edilmelidir.

Enoksaparin sodyum tedavisinin 8 gün boyunca ya da hasta taburcu edilinceye kadar sürdürülmesi hangisinin daha önce gerçekleştiğine bağlı olarak önerilmektedir.

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

Uygulama şekli:

Subkütan enjeksiyon:

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

IV bolus enjeksiyonu:

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

Arteriyel hat enjeksiyonu:

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

İntramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Tek kullanımlık enjektör hemen kullanıma hazırdır.

Subkütan enjeksiyon tekniği:

Önceden doldurulmuş tek kullanımlık şırıngalar derhal kullanım için hazırdır.

Enjeksiyon tercihen hasta yatar durumdayken yapılmalıdır. Enoksaparin sodyum derin subkütan 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 kıvrımı enjeksiyon tamamlanıncaya kadar bırakılmamalıdır. Uygulamadan sonra enjeksiyon yerini ovuşturmayınız.

Uygulama biçimi ve yolu

DERİ ALTINA

(hemodiyaliz endikasyonu yoksa):
Kas içinden enjekte etmeyiniz.



Şiringanın güvenlik kapağını çekip çıkarın



Enjekte edilecek miktarı hastanın ağırlığına göre ayarlayın.

Taşıma varsa, enjeksiyon öncesinde fazlalığı giderin.

Taşıma olmadıkça şiringayı enjeksiyon öncesinde boşaltmayın, enjeksiyon işlemi uygulayın.

Enjeksiyon tercihen, uzanmış vaziyetteki bir hastaya, gerek sağdan gerek soldan, anterolateral ve posterolateral karın kaslarının deri altı hücre dokusuna uygulanır.

İğne, uygulayanın başparmak ile işaret parmağı arasına aldığı deri kıvrımına, sıyrır şekilinde değil de dikey olarak bastırılır. Enjeksiyon boyunca deri kıvrımı başparmak ve işaret parmağı arasında sabit şekilde tutulur.

Basit ve güvenli şekilde enjekte etmek için



Şiringanın sonuna gelindiğinde, güvenlik sistemi hareketin devamında aktif hale gelir, böylece, hastaya sıkıntı vermeden ıslak iğne tamamen korunur.

Uyarı: Güvenlik sistemi ancak şiringa tamamen boşaldığında aktif hale gelir.



Enjeksiyon işlemi tek el ile yapılır. Böylece iğnenin kazara batması önlenmiş olur.

ENOX®
Enoksaparin Sodyum

Intravenöz (Bolus) enjeksiyon tekniği (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

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, intravenöz bolus şeklinde enoksaparin sodyum uygulamasından önce ve sonra 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.

• İlk 30-mg bolus

İlk 30 mg bolus için, dereceli bir enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektör kullanarak, enjektörde yalnızca 30 mg (0.3 ml) kalacak şekilde fazla hacmi dışarıya boşaltınız. Daha sonra bu 30 mg doz intravenöz hat içine doğrudan enjekte edilebilir.

• Son subkütan uygulama balon şişmeden > 8 saat önce verildiğinde, Perkütan Koroner Girişim için ek bolus

Perkütan Koroner Girişim ile tedavi edilmekte olan hastalar için, eğer son subkütan uygulama balon şişmeden >8 saat önce verilmişse, 3 mg/kg'lık ek bir bolus uygulanmalıdır.

(bkz. Bölüm 4.2. Akut STEMI tedavisi)

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

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

Bir şırıngaya infüzyon torbasından 30 ml çekin ve bu sıvıyı atın. 60 mg enoksaparin sodyum kullanıma hazır enjektörün bütün içeriğini torbada kalan 20 ml'nin içine enjekte edin. Torbanın içeriğini nazıkçe karıştırın. İntravenöz hattın içine uygulamak için gereken seyreltilmiş çözelti hacmini bir şırınga ile çekin.

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. Seyreltinin kullanımdan hemen önce hazırlanması önerilmektedir.

Seyreltme tamamlandıktan sonra intravenöz hat yoluyla enjekte edilecek hacim

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

(bkz. Bölüm 4.4. Böbrek yetmezliği).

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 subkütan yolla 1 mg/kg	Günde bir kez subkütan yolla 1 mg/kg
Günde bir kez subkütan yolla 1.5 mg/kg	Günde bir kez subkütan yolla 1 mg/kg
<75 yaşındaki akut STEMI hastalarının tedavisi için	

30 mg'lık tek bir IV bolus ile birlikte subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg'lık doz, ardından subkütan yolla günde iki kez 1 mg/kg (ilk iki subkütan dozunun her biri için maks 100 mg)	30 mg'lık tek bir IV bolus ile birlikte subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg'lık doz, ardından subkütan yolla günde bir kez 1 mg/kg (yalnızca ilk subkütan dozu için maks 100 mg)
≥ yaşındaki akut STEMI hastalarının tedavisi için	
Başlangıçta bolus dozu uygulanmaksızın subkütan yolla günde iki kez 0.75 mg/kg (ilk iki subkütan dozunun her biri için maks 75 mg)	Başlangıçta bolus dozu uygulanmaksızın subkütan yolla günde bir kez 1 mg/kg (yalnızca ilk subkütan dozu için maks 100 mg)

Profilaktik dozaj sınırları için aşağıdaki dozaj ayarlamaları önerilmektedir:

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

Önerilen dozaj ayarlamaları hemodiyaliz endikasyonu için geçerli 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.

Geriatrik popülasyon:

Yetmiş beş yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda, akut ST-segmentli Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü tedavisi için başlangıç IV bolus dozu uygulanmamalıdır. Başlangıç dozu subkütan yolla 12 saatte bir uygulanan 0.75 mg/kg olmalıdır (yalnızca ilk iki subkütan dozunun her biri için maksimum 75 mg, ardından geriye kalan dozlar için 0.75 mg/kg'lık doz).

Diğer endikasyonlar için böbrek fonksiyon bozukluğunun olmaması halinde yaşlılarda herhangi bir doz azaltımına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.4. Yaşlılarda hemoraji, Bölüm 4.2. Böbrek yetmezliği).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi ENOX için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler üretim metodu, molekül ağırlığı, spesifik anti-Xa aktivitesi, ünite ve doz açısından eşdeğer olmadıklarından birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır. Farmakokinetik özellikler 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 paraliziyeye yol açan nöroaksiyel hematoma 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 hemostazı etkileyen NSAİ ilaçlar gibi ilave ilaçların birlikte kullanımıyla daha büyüktür (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Ayrıca travmatik ya da tekrarlanan nöroaksiyel ponksiyonda ya da spinal operasyon veya spinal biçim bozukluğu hikayesi olan hastalarda da bu riskin arttığı düşünülmektedir.

Hekimin epidural/spinal anestezi 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 hematoma belirti veya semptomlarından kuşulanılması 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. bölüm 5.2). 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.

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.

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 kuşkulaniyorsa, 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, Q dalgasız miyokard infarktüsü ve akut ST-segment yükselmeli 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, Perkütan Koroner Girişim sonrası ponksiyon bölgesinde hemostaz elde edilmesi açısından önemlidir. Bir kapatma aleti kullanılması durumunda, kılıf hemen çıkarılmalıdır. El ile yapılan bir kompresyon yönteminin kullanılması durumunda, kılıf IV/subkütan yolla uygulanan son enoksaparin sodyum enjeksiyonundan 6 saat sonra çıkarılmalıdır. Enoksaparin sodyum tedavisinin sürdürülmesi durumunda, planlanan bir sonraki doz kılıfın çıkarılmasının üzerinden 6 ila 8 saat geçmeden verilmemelidir. Girişim bölgesi kanama veya hematoma oluşumu belirtileri açısından gözlenmelidir.

Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar:

Mekanik kalp kapak protezi olan gebe 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 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.

- İntramüsküler uygulanmamalıdır.
- Hemoraji

Tüm diğer antikoagülanlarda olduğu gibi kanama her yerde oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). 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. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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. Akut ST-segment Yükselmeli miyokard infarktüsünün (STEMI) tedavisi sırasında 65-75 yaş aralığındaki hastalarda bu hastaların risk altında olduğunu gösteren kanama olaylarında artış görülmüştür. Dikkatli klinik izleme tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2. Yaşlılar).

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. Bölüm 4.2. Böbrek yetmezliği).

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 sayımında anlamlı bir azalma (başlangıç değerinin %30- 50'si) olduğunun doğrulanması halinde enoksaparin sodyum tedavisi derhal kesilmeli ve başka bir tedavi başlanmalıdır.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Varfarin; Beraber kullanım sırasında kanama riski artabilir. Antikoagülasyonu sağlamak ve geçici hiperkoagülabilité 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 (Kontrasepsiyon)

Deneyisel araştırmalar bir fetotoksisite veya teratojenite bulgusu ortaya koymamıştır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar bulunmadığından ve deneyisel araştırmalar her zaman insanlardaki yanıtın öngörücüsü olmadığından, bu ilaç ancak hekimin kesin bir gereksinim saptaması halinde gebelik sırasında kullanılmalıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

Deneyisel çalışmalarda, ³⁵S-enoksaparin sodyum 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/fertiliteye 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

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

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

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

Sıklıklar şöyle tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ile $<1/1000$); çok seyrek ($<1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers olaylar "bilinmiyor" sıklık derecesi altında sıralanmaktadır.

Hemoraji:

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

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, aşağıdaki ilişkili risk faktörlerinin varlığında hemoraji meydana gelebilir. Kanamaya yatkın organik lezyonlar, invazif girişimler veya hemostazi etkileyen ilaçların kullanılması (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

MedDRA sistem organ sınıfı	Cerrahi hastalarında profilaksi	Medikal hastalarda profilaksi	Beraberinde PE gelişmiş veya gelişmemiş DVT olan hastalarda tedavi	Kararsız angina ve Q-dalgasız MI olan hastalarda tedavi	Akut STEMI olan hastalarda tedavi

Vasküler hastalıklar	Çok yaygın: Hemoraji*	Yaygın: Hemoraji*	Çok yaygın: Hemoraji*	Yaygın: Hemoraji*	Yaygın: Hemoraji*
	Seyrek: Retroperitoneal hemoraji		Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji	Seyrek: Retroperitoneal hemoraji	Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji

*: örneğin hematoma, enjeksiyon yerinin dışında ekimoz, yara hematoma, hematüri, epistaksis ve gastrointestinal hemoraji.

¹Cerrahi hastalarında, hemoraji komplikasyonları aşağıdaki durumlarda majör kabul edilmiştir: (1) hemoraji anlamlı bir klinik olaya neden olmuşsa ya da (2) hemorajiye hemoglobinde azalma >2 g/dL veya >2 ünite kan ürünü transfüzyonu eşlik etmişse. Retroperitoneal ve intrakraniyal hemorajiler her zaman majör kabul edilmiştir.

Trombositopeni ve trombositoz

MedDRA sistem organ sınıfı	Cerrahi hastalarında profilaksi	Medikal hastalarda profilaksi	Beraberinde PE gelişmiş veya gelişmemiş DVT olan hastalarda tedavi	Karasız angina ve Q-dalgasız Mİ olan hastalarda tedavi	Akut STEMI olan hastalarda tedavi
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Trombositoz*	Yaygın olmayan: Trombositopeni	Çok yaygın: Trombositoz*	Yaygın olmayan: Trombositopeni	Yaygın: Trombositoz* Trombositopeni Çok seyrek: İmmuno-alerjik trombositopeni

*: Trombosit artışı > 400 G/L

Diğer klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar:

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

MedDRA sistem organ sınıfı	Tüm endikasyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın: Alerjik reaksiyon Seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon (bkz. Pazarlama sonrası deneyimi)
Hepatobilyer hastalıklar	Çok yaygın: Hepatik enzimlerde artış (esas olarak transaminazlar**)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın: Ürtiker, pruritus, eritem, Yaygın olmayan: Büllöz dermatit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın: Enjeksiyon yerinde hematoma, enjeksiyon yerinde ağrı, diğer enjeksiyon yeri reaksiyonları* Yaygın: Lokal iritasyon; enjeksiyon yerinde deri nekrozu
Araştırmalar	Seyrek: Hiperkalemi

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

** :transaminaz düzeyleri > 3 x normalin üst sınırı

Pazarlama sonrası deneyimi:

Enoksaparin sodyum'un ruhsat onayı alındıktan sonraki kullanımında aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir. Advers olaylar spontan bildirimleri temel aldığından, "bilinmiyor" (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) sıklık derecesi altında sıralanmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

- Hemorajik anemi
- Trombozla birlikte immuno-alejik trombositopeni olguları; bunların bazılarında tromboz organ infarktüsü veya ekstremitte iskemisiyle komplike olmuştur (bkz. Bölüm 4.4. Trombosit sayımlarının izlenmesi).
- Eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

- Şok da dahil olmak üzere anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

- Baş ağrısı

Vasküler hastalıkları

- Enoksaparin sodyum ve spinal/epidural anestezi veya spinal ponksiyonun birlikte kullanımıyla spinal hematoma (veya nöralaksial hematoma) olguları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar uzun süreli veya kalıcı paralizisi gibi değişen derecelerde nörolojik zedelenmelerle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4. Spinal/epidural anestezi).

Hepato-bilier hastalıkları

- Hepatoselüler karaciğer hasarı
- Kolestatik karaciğer hasarı

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

- Çoğunlukla enjeksiyon yerinde meydana gelen deri nekrozu, kutanöz vaskülit (çoğunlukla bu fenomenlere infiltrat olmuş ve ağrılı purpura veya eritematöz plaklar öncülük etmiştir). Enoksaparin sodyum ile tedavi kesilmelidir.

- Enjeksiyon yerinde nodüller (kistik enoksaparin birikimi olmayan enflamatuvar nodüller). Bu nodüller birkaç gün sonra çözülmektedir ve tedavinin kesilmesine neden olmamalıdır.
- Alopesi

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: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi:

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 1 mg enoksaparin sodyumun antikoagülan etkisini nötralize etmektedir. Enoksaparin sodyum uygulanmasının üstünden 8 saatten daha uzun zaman geçmiş ise veya ikinci bir protamin dozunun gerekli olduğu belirlenmiş; ise, 1 mg enoksaparin sodyum başına 0.5 mg protamin infüzyonu uygulanabilir. Enoksaparin sodyum enjeksiyonundan 12 saat sonra, protamin uygulanmasına gerek duyulmayabilir. Bununla birlikte, yüksek protamin dozlarıyla dahi, enoksaparin sodyumun anti-Xa aktivitesi hiçbir zaman tam olarak nötralize edilmez (maksimum yaklaşık %60).(bkz. protamin tuzlarının reçete bilgileri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparinler – Düşük molekül ağırlıklı heparinler
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 esterinin alkalik 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-glukozamin 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. Bu antikoagülan aktiviteler anti-trombin III (ATIII) aracılığıyla sağlanarak insanlarda anti-trombotik aktivitelerle sonuçlanır. Anti-Xa/IIa aktivitesinin dışında, enoksaparinin gerek sağlıklı bireyler ve hastalarda gerekse klinik dışı modellerde başka anti-trombotik ve antienflamatuvar özellikleri de saptanmıştır.

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

Klinik etkinlik

Kararsız angina ve non -Q miyokard infarktüsünün tedavisi:

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

Akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) tedavisi:

Büyük ölçekli çok merkezli bir araştırmada, fibrinolitik tedavi uygulanması için uygun olduğu belirlenen STEMI geçiren 20479 hasta, intravenöz yolla uygulanan 30 mg'lık tek bir bolus ile birlikte subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg dozun ardından subkütan enjeksiyon yoluyla 12 saatte bir 1.0 mg/kg enoksaparin sodyum ya da aktif parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre ayarlanan intravenöz fraksiyone olmayan heparin 48 saat uygulanmak üzere randomize olarak gruplara ayrılmıştır. Tüm hastalar aynı zamanda minimum 30 gün süreyle uygulanan aspirin ile tedavi edilmiştir. Enoksaparin doz uygulama stratejisi ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve en az 75 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalar için ayarlanmıştır. Subkütan yolla uygulanan enoksaparin enjeksiyonları hasta taburcu oluncaya değin ya da maksimum sekiz gün süreyle (hangisi önce gerçekleşirse) uygulanmıştır.

Körlenmiş bir biçimde uygulanan araştırma ilacı ile birlikte antitrombotik destek tedavisi verilen 4716 hastaya peruktan koroner girişim uygulanmıştır. Bu nedenle, enoksaparin ile tedavi edilmekte olan hastalar için PCI, daha önceki araştırmalarda belirlenmiş olan şemanın kullanıldığı enoksaparin tedavisine devam edilerek (ilaç değişikliği yapılmadan) gerçekleştirilmiştir; bu şema, subkütan yolla uygulanan son enoksaparin dozunun balonun şişirilmesinden 8 saatten daha kısa bir süre önce verilmiş olması durumunda herhangi bir ek doz uygulanmamasını, subkütan yolla uygulanan son enoksaparin dozunun balonun şişirilmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verilmiş olması durumunda, IV bolus şeklinde 0.3 mg/kg'lık bir enoksaparin sodyum dozu uygulanmasını içermektedir.

Enoksaparin sodyum, randomizasyondan sonraki ilk 30 günde herhangi bir nedene bağlı olarak meydana gelen ya da miyokard infarktüsünün tekrarlanmasından kaynaklanan primer sonlanım noktası, bir bileşik ölüm insidansını fraksiyone olmayan heparine kıyasla anlamlı ölçüde azaltılmış [fraksiyone olmayan heparin grubundaki yüzde 12.0 ile karşılaştırıldığında enoksaparin grubunda yüzde 9.9] ve rölatif riskte yüzde 17 oranında azalma sağlamıştır (P < 0.001).

Enoksaparinin bazı etkinlik sonuçları açısından belirgin olan tedavi yararları 48. saatte saptanmış ve yine 48. saatte fraksiyone olmayan heparin tedavisine kıyasla miyokard infarktüsünün tekrarlamasına ilişkin rölatif riskte yüzde 35 oranında azalma olduğu belirlenmiştir (P < 0.001).

Enoksaparinin yaş, cinsiyet, infarktın yeri, diyabet öyküsü, daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü, uygulanan fibrinolitik tedavinin türü ve araştırma ilacı tedavisine kadar geçen süreyi içeren önemli alt gruplardaki birincil sonlanım noktasına ilişkin yararlı etkisinin tutarlı olduğu belirlenmiştir.

Enoksaparin, randomizasyondan sonraki 30 gün içinde peruktan koroner girişim uygulanan hastalar (rölatif riskte yüzde 23 azalma) ya da medikal tedavi uygulanmış olan hastalarda (rölatif riskte yüzde 15 azalma, etkileşim için P = 0.27) fraksiyone olmayan heparine kıyasla anlamlı bir tedavi yararı sağlamıştır.

Ölüm, miyokard infarktüsünün tekrarlaması ya da intrakranial kanamayı (net bir klinik yarar ölçütü) kapsayan 30 günlük bileşik sonlanım noktası oranı enoksaparin grubunda (%10.1) heparin grubuna kıyasla (%12.2) anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur ve bu da ENOX tedavisi lehine %17'lik bir rölatif risk azalmasını temsil etmektedir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

Enoksaparin sodyum subkütan 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. Subkütan 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 ve 1.5 mg/kg dozlarının tek subkütan uygulanmasını takiben sırasıyla yaklaşık 0.2, 0.4, 1.0 ve 1.3 anti-Xa IU/ml'ye ulaşmaktadır.

30 mg dozda IV bolus ve hemen ardından subkütan yolla 12 saatte bir uygulanan 1 mg/kg, 1.16 IU/ml'lik 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 subkütan 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 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. Enoksaparin sodyum farmakokinetiği dikkate alındığında, sabit durumdaki bu farklılık beklenen bir olgudur ve terapötik sınır içindedir.

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

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. Yaşlılarda hemoraj; Bölüm 4.2. Yaşlılar; Bölüm 5.2. 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 eğri altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen anti-Xa maruz kalma, tekrarlanan günde bir kez subkütan 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 EAA, tekrarlanan günde bir kez subkütan 40 mg dozlarından sonra ortalama %65 oranında anlamlı bir artış göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4. Böbrek yetmezliği; Bölüm 4.2. Böbrek yetmezliği).

Kilo:

Tekrarlanan günde bir kez subkütan 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, A_{maks} (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 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. Düşük kilo).

Hemodiyaliz:

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

Farmakokinetik etkileşimler:

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 subkütan doz düzeylerine kadar fertilité ve reproduktif performans üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Gebe sıçan ve tavşanlarda, 30 mg/kg/gün enoksaparin subkütan doz düzeylerine kadar teratoloji araştırmaları yapılmıştır. Enoksaparin kaynaklı hiçbir teratojenik etki veya fetotoksisite bulgusuna rastlanmamıştır.

Enoksaparinin antikogulan etkilerinin yanı sıra, 15 mg/kg/gün doz uygulaması ile hem sıçan ve köpekler üzerinde yapılan 13 haftalık subkütan toksisite araştırmalarında hem de 10 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

Subkütan 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 elastomerik tıpa

Piston kolu: Polipropilen, polistiren ya da polietilen olabilir.

Emniyet mekanizması: Copolyester

Sekonder ambalaj:

1. Sekonder Ambalaj: PVC/Pet/Easypeel Blister

2. Sekonder Ambalaj: 280 g/m² Amerikan Blister karton kutu

Her bir kutuda 2 ve 20 adet 1.0 ml'lik kullanıma hazır enjektör.

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

Subkutanöz enjeksiyon:

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

IV bolus enjeksiyonu:

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

Arteriyel hat enjeksiyonu:

Hemodiyaliz sırasında vücut dışı dolaşımda trombus oluşumunu önlemek amacıyla, bir diyaliz devresinin arteriyel 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 subkütan 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 kıvrımı enjeksiyon tamamlanıncaya değin bırakılmamalıdır. Uygulamadan sonra enjeksiyon yerini ovuşturmayınız.

İntravenöz (Bolus) enjeksiyon tekniği (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

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, intravenöz bolus şeklinde enoksaparin sodyum uygulamasından önce ve sonra 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 kullanılabilir.

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:

253/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: