

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OKSAPAR 10000 anti-Xa IU/1.0 ml Kullanıma Hazır Enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Enoksaparin sodyum: 100 mg (10000 anti-Xa IU'ya eşdeğer)

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

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.
- Medikal olarak tedavi edilen ya da daha sonra Perkütanöz Koroner Girişim (PCI) uygulanan hastalar da dahil olmak üzere, akut ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsünün (STEMI) tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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'dır.

Yüksek derecede tromboemboli riski olan hastalarda (örn. ortopedik cerrahi) subkutan enjeksiyon yoluyla verilmesi önerilen enoksaparin sodyum dozu günde bir kez 40 mg'dır.

Medikal Hastalarda Venöz Tromboemboli Profilaksisi:

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

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. Fibrin halkalarının gözlendiği durumlarda 0.5 ila 1 mg/kg'lık ek bir doz uygulanabilir.

Pulmoner Emboli İle 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.

Kararsız Angina ve Non -Q Miyokard İnfarktüsünün Tedavisi:

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

Akut ST-segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünün Tedavisi:

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

Perkutanöz Koroner Girişim (PCI) uygulanan hastalar için: SC yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozunun balonun şişirilmesinden 8 saatten daha kısa bir süre önce verilmiş olması durumunda herhangi bir ek doz uygulaması gerekli değildir. SC 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 sıklığı ve süresi

Cerrahi Hastalarında Venöz Tromboz Profilaksisi:

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 başlatılmalı ve cerrahiden 12-24 saat sonra devam edilmelidir.

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

Bazı durumlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir ve tedaviye hasta tromboemboli 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:

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:

Hemodiyaliz sırasında enoksaparin sodyum, diyaliz seansının başında dolaşımın arteriyel koluna uygulanmalıdır. Uygulanan bu dozla 4 saatlik bir seans için genellikle yeterli bir etki sağlanabilmektedir.

Pulmoner Emboli İle Birlikte ya da Tek Başına Derin Ven Trombozlarının Tedavisinde:

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 İnfarktüsünün Tedavisi:

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 Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünün Tedavisi:

Bir trombolitik (fibrine spesifik ya da fibrine spesifik olmayan) ile birlikte uygulandığında, enoksaparin sodyum, fibronolitik tedavinin başlangıcının 15 dakika öncesi ile 30 dakika sonrası arasında verilmelidir. Akut ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsünün (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.

Uygulama şekli

Subkutanöz enjeksiyon:

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

IV bolus enjeksiyonu:

Akut ST-segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü için, tedaviye tek bir IV bolus enjeksiyonla başlanmalı ve bunun ardından hemen bir subkutanöz 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.

Subkutanöz 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 kıvrımı enjeksiyon tamamlanincaya 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 seklinde 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 SC uygulama balon şişmeden > 8 saat önce verildiğinde, PCI için ek bolus

Perkütan Koroner Girişim (PCI) ile tedavi edilmekte olan hastalar için, eğer son SC uygulama balon şişmeden >8 saat önce verilmişse, 3 mg/kg'lik ek bir bolus uygulanmalıdır.(bkz. Pozoloji ve Uygulama Sekli: 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 şırıngayla 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 nazikçe 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 konsantrasyona seyreltiğinde 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. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Böbrek Yetmezliği" bölümü).

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'lık 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
≥75 yaşındaki yaşlı hastalar (yalnızca akut STEMI endikasyonu için)	
Başlangıçta bolus dozu uygulanmaksızın SC yolla günde iki kez 0.75 mg/kg	Başlangıçta bolus dozu uygulanmaksızın SC yolla günde bir kez 1 mg/kg

Profilaktik dozaj sınırları için aşağıdaki dozaj ayarlamaları önerilmektedir

Standart doz uygulaması	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.

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:

Yetmiş beş yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda, akut ST-segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü tedavisi için başlangıç IV bolus dozu uygulanmamalıdır. Başlangıç dozu SC yolla 12 saatte bir uygulanan 0.75 mg/kg olmalıdır (yalnızca ilk iki doz 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 azaltılmasına 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 majör 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 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 paraliziye 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. “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümü). Ayrıca travmatik ya da tekrarlanan nöroaksiyel ponsiyonun 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 hematoma belirti veya semptomlarından kuşulanılması halinde, ivedilikle tanı konulmalı ve omurilik dekompresyonu dahil olmak üzere tedaviye başlanılmalıdır.

Hekim, tromboprolaksi 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 derin ven trombozu (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 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, 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 OKSAPAR 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 hematoma oluşumu belirtileri açısından gözlenmelidir.

Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar:

Mekanik kalp kapak protezi olan gebe kadınlarda tromboprofilaksi için OKSAPAR 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 "İstenmeyen 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,
- Hemostazı 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 OKSAPAR 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 heparinlerde 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.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Havyanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi

Enoksaparin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

DeneySEL çalışmalarda, ³⁵S-enoksaparin sodyum ya da işaretli metabolitlerinin sütteki konsantrasyonunun çok düşük olduğu bildirilmiştir. Değişmemiş enoksaparin sodyumun anne sütünden 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

OKSAPAR'ın araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Enoksaparin sodyumun pazarlama sonrası deneyiminden ya da klinik çalışmalarından elde edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir :

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 $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın: Hemoraji, Anemi, Trombositopeni

Seyrek: İmmüno-alerjik trombositopeni

Çok seyrek: Nöroaksiyel hematomlar

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, aşağıdaki ilişkili risk faktörlerinin varlığında kanama görülebilir: Kanamaya yatkın organik lezyonlar, invaziv girişimler veya hemostazı 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 ponksiyonu 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).

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 ekstremitte iskemisiyle komplike olmuştur (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Trombosit sayımlarının izlenmesi” bölümü).

Uygulama bölgesi bozuklukları

Çok seyrek: Ağrı, hematoma ve hafif lokal irritasyon

Subkutan enoksaparin sodyum enjeksiyonunu takiben ağrı, hematoma ve hafif lokal irritasyon görülebilir. Nadir olarak, enjeksiyon bölgesinde kistik olmayan enoksaparin sodyum birikimi sert enflamatuvar nodüller şeklinde gözlenmiştir. Bu nodüller birkaç gün sonra çözülmeğe 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 ağırlı purpura veya eritematöz plaklar öncelik etmektedir. Enoksaparin sodyum ile tedavi kesilmelidir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Kutanöz veya sistemik alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, kızarıklık, döküntü)

Çok seyrek: Kutanöz vaskülit

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

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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Hiperlipidemi

Bilinmiyor: Hiperkalemi

Gastrointestinal sistem bozuklukları

Yaygın: Bulantı, diyare

Santral sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Ateş, konfüzyon, ağrı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Trombosit sayımları ve karaciğer enzim düzeylerinde asemptomatik ve geri dönüşlü artışlar.

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.

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.

Moleküler ağırlık dağılımı:

<2000 dalton ≤ 20%

2000 ila 8000 dalton ≥ 68%

>8000 dalton ≤ 18%

Enoksaparin sodyum, domuz intestinal mukozasından türetilen heparin benzil esterinin alkalik depolimerizasyonu ile elde edilmektedir. Yapısı, zincirin indirgenmeyen ucunda bir 2-Osülfo-4-enepiranosüranik asit ve indirgenen uçta bir 2-N,6-O-disülfo-D-glukosamin ile karakterizedir. Enoksaparin yapısının yaklaşık %20'si (%15 ve %25 aralığında 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 insidansını heparine kıyasla anlamlı ölçüde düşürmüştür. Bunun yanı sıra, enoksaparin sodyum grubunda daha az sayıda hastaya perkutanöz transluminal koroner anjioplasti (PTCA) ya da koroner arter bypass greft (CABG) uygulaması yapılmıştır (30. günde %15.8 rölatif risk azalması).

Akut ST-segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (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 SC yolla uygulanan 1 mg/kg dozun ardından SC 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. SC 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 perkutanöz 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, SC yolla uygulanan son enoksaparin sodyum dozunun balonun şişirilmesinden 8 saatten daha kısa bir süre önce verilmiş olması durumunda herhangi bir ek doz uygulanmamasını, SC 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 uygulamasını içermektedir.

Enoksaparin sodyum, randomizasyondan sonraki ilk 30 günde herhangi bir nedene bağlı olarak meydana gelen ya da miyokard infarktüsünün tekrarlamasından kaynaklanan bileşik ölüm insidansını fraksiyone olmayan heparine kıyasla anlamlı ölçüde azaltmış [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 öyküsü, 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 perkutanöz 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 kanama'yı (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 OKSAPAR tedavisi lehine %17'lik bir rölatif risk azalmasını temsil etmektedir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Enoksaparin sodyum beyaz veya hemen hemen beyaz tozudur. Higroskobiktir, suda serbestçe çözünür, metanol veya etanolde çözünmez.

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.

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 ve 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.

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Enoksaparinin farmakokinetiğinin önerilen doz aralığında 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.

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. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Yaşlılarda Hemoraj; “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/m²) 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/farmakodinamik ilişkiler

Eşzamanlı 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 dâhil olmak üzere in vitro testlerde ve in vivo sıçan kemik iliği kromozomal düzensizlik testinde mutajenik olmadığı gözlemlenmiştir.

Enoksaparinin, erkek ve dişi sıçanlarda 20 mg/kg/gün SC doz düzeylerine kadar fertilitte ve reproduktif 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 antikoagulan etkilerinin yanı sıra, 15 mg/kg/gün doz uygulaması ile hem sıçan ve köpekler üzerinde yapılan 13 haftalık subkutan 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

Subkutan Enjeksiyon:

Diğer ürünler ile karıştırılmamalıdır.

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

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1,0 ml çözelti içeren 2 adet 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 non-Q miyokard infarktüsü tedavisi ve akut ST-segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü tedavisi için yalnızca subkutanöz enjeksiyon yoluyla uygulanır.

IV bolus enjeksiyonu:

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

Arteryel hat enjeksiyonu:

Hemodiyaliz sırasında vücut dışı dolaşımında trombus oluşumunu önlemek amacıyla, bir diyaliz devresinin arteryel hattı yoluyla uygulanır. İntramüsküler yolla uygulanmamalıdır. Tek kullanımlık enjektör hemen kullanıma hazırdır.

Subkutanöz 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 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 uygulanabilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40
Üsküdar / İSTANBUL
Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

251/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-