

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

CRUSIA® 40 mg/0,4 mL SC/IV enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Enoksaparin sodyum: 4.000 IU (40 mg) / 0,4 mL

Her kullanıma hazır enjektör 0,4 mL enjeksiyonluk su içinde enoksaparin sodyum 4000 IU anti-Xa aktivitesi (40 mg'a eşdeğer) içerir.

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

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz ila açık sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

CRUSIA® yetişkinlerde aşağıdaki durumlar için endikedir:

- Özellikle ortopedik cerrahi veya kanser cerrahisi dahil genel cerrahi geçirenler olmak üzere, orta ve yüksek riskli cerrahi uygulanan hastalarda venöz tromboemboli profilaksisinde (venlerde pıhtı oluşumunun önlenmesi).
- Venöz tromboemboli riski yüksek akut kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar ve romatizmal hastalıkları içeren akut medikal hastalıkları olan ve mobilitesi azalmış hastalarda venöz tromboemboli profilaksisinde
- Derin ven trombozu ve trombolitik tedavi veya cerrahi gerektirme ihtimali olan pulmoner emboli hariç, pulmoner emboli tedavisinde
- Hemodiyaliz sırasında ekstrakorporeal sirkülasyonda tromboz oluşumunun önlenmesinde



- Akut koroner sendrom:
 - Oral asetilsalisilik asit ile kombinasyon halinde, kararsız angina ve non ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (NSTEMI) tedavisinde.
 - Medikal olarak tedavi edilen ya da daha sonra Perkütan Koroner Girişim uygulanan hastalar da dahil olmak üzere, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsünün (STEMI) tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Orta ila yüksek riskli cerrahi hastalarında venöz tromboemboli profilaksisi

- Orta derecede tromboemboli riski olan hastalarda, önerilen enoksaparin sodyum dozu günde bir kez subkutan (SC) enjeksiyonla 2000 IU (20 mg)'dır. Enoksaparin sodyum 2000 IU (20 mg)'lık dozunun ameliyat öncesi başlatılmasının (ameliyattan 2 saat önce) orta riskli cerrahi hastalarında etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Orta derecede riskli hastalarda, enoksaparin sodyum tedavisi iyileşme durumundan bağımsız olarak (örn. mobilite) en az 7 - 10 gün sürdürülmelidir. Hastanın hareket kapasitesindeki anlamlı azalma düzelene dek profilaksiye devam edilmelidir.
- Yüksek derecede Tromboemboli riski olan hastalarda, önerilen enoksaparin sodyum dozu, tercihen ameliyattan 12 saat önce başlanan subkutan (SC) enjeksiyonla günde bir kez verilen 4.000 IU (40 mg)'dır. Ameliyat öncesi (preoperatif) profilaktik enoksaparin sodyum uygulamasının 12 saatten daha erken başlatılması gerekirse (örn. farklı bir ortopedik cerrahi için bekleyen yüksek riskli hastalar), son enjeksiyon ameliyattan en az 12 saat önce uygulanmalı ve ameliyattan 12 saat sonra tekrar başlanmalıdır.
 - Majör ortopedik cerrahi geçiren hastalar için, 5 haftaya varan uzatılmış tromboprofilaksi önerilir.
 - Kanseri için abdominal veya pelvik ameliyat geçiren yüksek venöz tromboemboli (VTE) riski olan hastalar için 4 haftaya kadar uzatılmış tromboprofilaksi önerilir.

Medikal hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi

Önerilen enoksaparin sodyum dozu, subkutan enjeksiyonla günde bir kez 4.000 IU'dır (40 mg). Enoksaparin sodyum tedavisi, iyileşme durumundan bağımsız olarak (örn. mobilite), en az 6 ila 14 gün süreyle reçete edilir. 14 günden uzun tedavinin faydası kanıtlanmamıştır.

Derin ven trombozu (DVT) ve Pulmoner emboli (PE) Tedavisi

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

Tedavi rejimi, tromboembolik risk ve kanama riskinin bireysel bazda değerlendirilmesine dayanarak hekim tarafından seçilmelidir. VTE nüks riski düşük olan, komplikasyon görülmeyen hastalarda günde bir kez 150 IU/kg (1,5 mg/kg) doz rejimi uygulanmalıdır. Obez



hastalar, semptomatik PE, kanser, rekürren VTE veya proksimal (vena iliaca) trombozlu hastalar gibi diğer tüm hastalarda günde iki kez 100 IU/kg'lık (1 mg/kg) dozaj rejimi kullanılmalıdır.

Enoksaparin sodyum tedavisi ortalama 10 gün için reçete edilir. Uygun durumlarda oral antikoagülan tedavisi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 sonundaki “Enoksaparin sodyum ve oral antikoagülanlar arasında geçiş”).

Hemodiyaliz sırasında trombus oluşumunun önlenmesi

Önerilen doz 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparin sodyumdur. Yüksek kanama riski olan hastalar için, doz ikili vasküler erişim (Access) için 50 IU/kg'a (0,5 mg/kg) veya tekli vasküler erişim için 75 IU/kg'a (0,75 mg/kg) düşürülmelidir.

Hemodiyaliz sırasında, enoksaparin sodyum diyaliz seansının başında diyaliz devresinin arteriyel hattına uygulanmalıdır. Bu dozun etkisi genellikle 4-saatlik bir seans için yeterlidir ancak örneğin normalden uzun bir seansın sonunda fibrin halkaları bulunursa, 50 IU ila 100 IU/kg'lık (0,5 ila 1 mg/kg) ek bir doz uygulanabilir.

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

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

- Kararsız angina ve NSTEMI tedavisi için, önerilen enoksaparin sodyum dozu antiplatelet tedavi ile kombinasyon halinde her 12 saatte bir SC enjeksiyonla verilen 100 IU/kg'dır (1 mg/kg).

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

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

- Akut STEMI tedavisi için, önerilen enoksaparin sodyum dozu 3.000 IU'lık (30 mg) tekli intravenöz (IV) bolus doz ile 100 IU/kg'lık (1 mg/kg) bir SC doz ve bunu takiben 12 saatte bir SC yoldan uygulanan 100 IU/kg'dır (1 mg/kg) (ilk iki SC dozun her biri için maksimum 10.000 IU (100 mg)). Kontrendike olmadığı sürece, oral asetilsalisilik asit (günde bir kez 75 mg ila 325 mg) gibi uygun bir antiplatelet tedavi uygulanmalıdır. Önerilen tedavi süresi, hangisi daha önce ise, 8 gün sürdürülmesi veya hastaneden taburcu zamanına kadardır. Bir trombolitik ajanla (fibrine spesifik olan veya olmayan) birlikte uygulandığında, enoksaparin sodyum fibrinolitik tedavinin 15 dakika öncesi ve 30 dakika sonrası arasındaki bir zamanda verilmelidir.
- 75 yaş ve üzeri hastalarda dozaj için, Bkz. “Geriyatrik Popülasyon” paragrafı.
- PCI ile tedavi edilen hastalarda dozaj için, SC enoksaparin sodyumun son dozu



balonun şişirilmesinden önceki 8 saat içinde uygulandıysa, ilave doz uygulanması gerekmez. Son SC uygulama, balonun şişirilmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce yapıldıysa, 30 IU/kg'lık (0,3 mg/kg) IV bolus enoksaparin sodyum dozu uygulanmalıdır.

Uygulama şekli

CRUSIA[®], intramuskuler yoldan uygulanmamalıdır.

Enoksaparin sodyum cerrahi sonrası venöz tromboembolik hastalığın profilaksisi, DVT ve PE tedavisi, stabil olmayan angina ve NSTEMI tedavisi için, enoksaparin sodyum SC enjeksiyonla uygulanmalıdır.

- Akut STEMI için, tedaviye tekli IV bolus enjeksiyonla başlanmalı, hemen ardından bir SC enjeksiyon uygulanır.
- Hemodiyaliz sırasında ekstra korporeal sirkülasyonda trombus oluşumunun önlenmesi için, diyaliz devresinin arteriyel hattına uygulanır.

Kullanıma hazır tek kullanımlık enjektör, hemen kullanıma hazırdır.

• İntravenöz (bolus) enjeksiyon tekniği (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Akut STEMI için, tedaviye tekli IV bolus enjeksiyonla başlanmalı, ardından derhal bir SC enjeksiyon verilmelidir.

Enoksaparin sodyum, bir IV hattan uygulanmalıdır. Diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya birlikte uygulanmamalıdır. Enoksaparin sodyumun diğer ilaçlarla karışmasını önlemek için, seçilen IV hat enoksaparin sodyumun IV bolus uygulamasından önce ve sonra yeterli miktarda salin veya dekstroz çözeltisi ile yıkanarak ilaç portu temizlenmelidir. Enoksaparin sodyum normal salin çözeltisi (%0,9) veya su içinde %5 dekstroz ile birlikte güvenle uygulanabilir.

3.000 IU (30 mg) başlangıç bolus dozu

Başlangıçtaki 3.000 IU (30 mg) bolus için, enoksaparin sodyum ölçekli kullanıma hazır dolu enjektör kullanarak, enjektörde yalnızca 3.000 IU (30 mg) kalacak şekilde fazla miktar atılır. 3.000 IU (30 mg) dozu doğrudan IV hatta enjekte edilebilir.

SC yolla uygulanan son doz balonun şişmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verildiğinde, PCI için ek bolus

PIC ile tedavi edilen hastalar için, son SC uygulama balonun şişirilmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce yapıldıysa, 30 IU/kg'lık (0,3 mg/kg) ilave bir IV bolus uygulanmalıdır.

Enjekte edilecek küçük hacmin doğruluğundan emin olmak için, ilacın 300 IU/mL'ye seyreltilmesi önerilir (3 mg/mL).

6.000 IU (60 mg) enoksaparin sodyum kullanıma hazır dolu enjektörü kullanarak 300 IU/mL'lik (3 mg/mL) bir çözelti elde etmek için, aşağıdaki şekilde 50 mL'lik bir infüzyon torbası kullanılması önerilir (normal salin çözeltisi (%0,9) veya su içinde %5 dekstroz kullanarak):

Bir enjektörle infüzyon torbasından 30 mL çekin ve sıvıyı atın. 6.000 IU (60 mg) enoksaparin



sodyum kullanıma hazır dolu enjektör içeriğinin tamamını torbada kalan 20 mL'ye enjekte edin. Torba içeriğini nazikçe karıştırın. IV hatta uygulama için gereken seyreltilmiş çözelti hacmini bir enjektör ile çekin.

Seyreltme işlemi tamamlandıktan sonra, enjekte edilecek olan hacim aşağıdaki formülle [Seyreltilen çözelti hacmi (mL) = Hastanın kilosu (kg) x 0,1] veya aşağıdaki tablo kullanılarak hesaplanabilir. Seyreltme işleminin kullanılmadan hemen önce yapılması önerilmektedir.

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

Ağırlık	Gereken doz 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		300 IU (3 mg) / mL'lik son konsantrasyona seyreltildiğinde enjekte edilecek hacim
[Kg]	IU	[mg]	[mL]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- **Arteriyel hatta enjeksiyonu:**

Hemodiyaliz sırasında ekstra korporeal sirkülasyonda trombus oluşumunun önlenmesi için, diyaliz devresinin arteriyel hattına uygulanır.

Enoksaparin sodyum ve oral antikoagülanlar arasında geçiş

- Enoksaparin sodyum ve vitamin K antagonistleri (VKA) arasında geçiş

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



VKA'nın maksimum etkiye ulaşması için bir süre gerektiğinden, INR'nin iki ardışık testte endikasyon için istenen terapötik aralıkta kalmasını sağlamak amacıyla enoksaparin sodyum tedavisi gereken süre boyunca sabit dozda sürdürülmelidir.

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

- Enoksaparin sodyum ve vitamin K antagonistleri (VKA) arasında geçiş
Hâlihazırda enoksaparin sodyum alan hastalar için, enoksaparin sodyumu kesin ve DOAK etiketine göre enoksaparin sodyumun bir sonraki planlanan uygulama zamanından 0 ila 2 saat önce DOAK uygulamasına başlanır.

Hâlihazırda bir DOAK alan hastalar için, enoksaparin sodyumun ilk dozu bir sonraki DOAK dozunun alınacağı zaman verilmelidir.

Spinal/epidural anestezi veya lomber ponksiyonda uygulama

Hekimin epidural veya spinal anestezi/analjezi veya lomber ponksiyon kapsamında bir antikoagülan uygulamaya karar vermesi durumunda, nöraksiyel hematoma nedeniyle dikkatli nörolojik izlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

- Profilaksi için kullanılan dozlarda

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

Süreklilik arz eden teknikler için, kateter çıkarılmadan önce en az 12 saat beklenmesi gerekir.

Kreatinin klerensi [15 - 30] mL/dk. olan hastalar için, ponksiyon/kateter yerleştirme veya çıkarma süresinin en az 24 saate iki kat uzatılması önerilir.

2.000 IU (20 mg) enoksaparin sodyumun operasyondan 2 saat önce başlatılması nöraksiyel anestezi ile uyumlu değildir.

- Tedavi için kullanılan dozlarda

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

Sürekli uygulama teknikleri için, kateter çıkarılmadan önce en az 24 saat beklenmesi gerekir.

Kreatinin klerensi [15 - 30] mL/dk. olan hastalar için, ponksiyon/kateter yerleştirme veya çıkarma süresinin en az 48 saate çıkarılması önerilir. Günde iki kez doz alan hastalar (örneğin günde iki kez 75 IU/kg (0,75 mg/kg) veya günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg)) gereken hastalar, kateter yerleştirme veya çıkarma öncesinde yeterli bir aralık bırakmak için ikinci enoksaparin sodyum dozunu atlamalıdır.

Anti-Xa düzeyleri bu zaman noktalarında hala tespit edilebilir ve bu aralıklar, nöraksiyel hematomun önlenmesini garanti etmez.

Aynı şekilde, spinal/epidural ponksiyondan sonra veya kateter çıkarıldıktan sonra en az 4 saate kadar enoksaparin sodyum kullanılmamalıdır. Bu gecikme, prosedür ve hastanın risk faktörleri bağlamında tromboz ve kanama riski göz önünde bulundurularak yapılacak bir fayda-risk değerlendirilmesine dayanmalıdır.



Subkütan enjeksiyon tekniği:

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. Enjekte edilecek ilaç miktarının hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanması gerekiyorsa, enjeksiyondan önce fazla hacmin atılarak gerekli hacmin elde edilmesi için kullanıma hazır dereceli enjektörler kullanınız. Bazı durumlarda enjektördeki derecelendirmeden dolayı tam doza ulaşmak mümkün olmayabilir, bu tip durumlarda hacim en yakın dereceye yuvarlanmalıdır.

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği: (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bkz. Bölüm 5.2)****• Şiddetli böbrek yetmezliği**

Hemodiyaliz sırasında ekstra korporeal sirkülasyonda trombus oluşumunun önlenmesi dışında bu popülasyonda veri bulunmadığından dolayı son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda (kreatinin klerensi <15 mL/dk.) önerilmez.

Şiddetli böbrek hastalığı olan hastalar için dozaj tablosu (kreatinin klerensi [15 - 30] mL/dk.):

<u>Endikasyon</u>	<u>Doz rejimi</u>
Venöz tromboembolik hastalık profilaksisi	Günde bir kez SC 2.000 IU (20 mg)
DVT ve PE Tedavisi	Günde bir kez SC 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı
Stabil olmayan angina ve NSTEMI tedavisi	Günde bir kez SC 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı
Akut STEMI tedavisi (<75 yaş hastalar)	1 x 3.000 IU (30 mg) IV bolus artı SC 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı ve daha sonra 24 saatte bir SC 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı
Akut STEMI tedavisi (>75 yaş hastalar)	IV başlangıç dozu yok, SC 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı ve daha sonra 24 saatte bir SC 100 IU/kg (1 mg/kg) vücut ağırlığı

Önerilen dozaj ayarlamaları hemodiyaliz endikasyonu için geçerli değildir.

• Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği

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



Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur (Bkz. Bölüm 5.1 ve Bkz. Bölüm 5.2) ve bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Enoksaparin sodyumun pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

STEMI hariç tüm endikasyonlar için, böbrek fonksiyonu bozuk olmadıkça yaşlı hastalarda dozun azaltılması gerekmez (Bkz. aşağıda “böbrek yetmezliği” ve Bkz. Bölüm 4.4).

Yetmiş beş yaşın üzerindeki hastalarda akut STEMI tedavisi için, başlangıçtaki IV bolus dozu kullanılmamalıdır. Yalnızca ilk iki SC dozun her biri için 12 saatte bir SC 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ile başlanır (maksimum 7.500 IU (75 mg) ve ardından kalan dozlar için 75 IU/kg (0,75 mg/kg) SC dozlam uygulanır).

Böbrek fonksiyonu bozuk yaşlı hastalarda dozaj için, “böbrek yetmezliği” bölümüne ve Bölüm 4.4’e bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

Enoksaparin sodyum aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Enoksaparin sodyum, heparin veya diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) dahil heparin türevlerine veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık;
- Son 100 gün içinde immün aracılı heparin-kaynaklı trombositopeni (HIT) öyküsü veya kanda antikor mevcut olması (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4);
- Aktif klinik kanama ve yüksek kanama riski olan koşullar; örn. yakın zamanda hemorajik inme, gastrointestinal ülser, yüksek kanama riski olan malign neoplazm bulunması, yakın zamanda beyin, omurga veya göz ameliyatı geçirme, bilinen veya şüphelenilen özofageal varisler, arteriovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler;
- Enoksaparin sodyum son 24 saat içinde tedavi için kullanıldığında spinal veya epidural anestezi veya loko-rejyonel anestezi (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**• Genel**

Enoksaparin sodyum ve diğer DMAH’lar birbirinin yerine (ünite bazında) kullanılamaz. Bu tıbbi ürünler üretim prosesi, molekül ağırlıkları, spesifik anti-Xa ve anti-IIa aktiviteleri, üniteleri, dozaj ve klinik etkililik ve güvenlilikleri açısından farklılık gösterir. Bu da farmakokinetikte ve ilişkili biyolojik aktivitelerde (örn. anti-trombin aktivitesi ve trombosit etkileşimleri) farklılıkla sonuçlanır. Bu nedenle dikkatli olunması ve her bir ticari ürünün kullanma talimatlarına uyulması önerilir. Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, CRUSIA® için de potansiyel immünojenite riski söz konusudur.

• Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) öyküsü (>100 gün)

Enoksaparin sodyumun son 100 gün içinde immün sistem aracılı HIT öyküsü olan veya



dolaşımında antikor bulunan hastalarda kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Dolaşımdaki antikorlar yıllar boyu kalabilir.

Enoksaparin sodyum, dolaşımda herhangi bir antikor olmadan heparin tarafından indüklenen trombositopeni öyküsü (>100 gün) olan hastalarda kullanılırken son derece dikkatli olunmalıdır. Bu gibi olgularda enoksaparin sodyum kullanım kararı yalnızca dikkatli bir yarar risk değerlendirmesinden ve heparin dışı alternatif tedaviler (örn. danaparoid sodyum veya lepirudin) değerlendirildikten sonra verilmelidir.

- Trombosit sayımlarının izlenmesi

Trombosit sayısı 80 g/L'nin altında olan kanserli hastalarda antikoagülasyon tedavisi yalnızca vaka bazında düşünülebilir ve dikkatli izleme önerilmektedir.

DMAH'larla antikor aracılı HIT riski mevcuttur. Trombositopeni görülürse, genellikle enoksaparin sodyum tedavisine başlandıktan sonra 5. ve 21. günler arasında meydana gelmektedir.

HIT riski postoperatif hastalarda ve daha çok kalp ameliyatından sonra ve kanserli hastalarda daha yüksektir.

Bu nedenle, enoksaparin sodyum tedavisi başlatıldıktan sonra ve ardından tedavi boyunca düzenli aralıklarla trombosit sayısının ölçülmesi önerilir.

Şayet HIT'i düşündüren klinik belirtiler mevcutsa (herhangi bir yeni arteriyel ve/veya venöz tromboemboli epizodu, enjeksiyon bölgesinde herhangi bir ağrılı cilt lezyonu, tedavi sırasında herhangi bir alerjik veya anafilaktoid reaksiyon), trombosit sayısı ölçülmelidir. Hastalara bu belirtilerin görülmesi halinde uzman hekimlerine başvurmaları söylenmelidir.

Pratikte, trombosit sayısında doğrulanmış anlamlı bir düşüş meydana gelirse (başlangıç değerinin %30 ila %50'si), enoksaparin sodyum tedavisi derhal sonlandırılmalı ve hasta, başka bir heparin dışı alternatif antikoagülan tedavisine geçirilmelidir.

- Hemoraji

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, herhangi bir bölgede kanama meydana gelebilir. Kanama meydana gelirse, kanamanın kaynağı araştırılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, enoksaparin sodyum da aşağıdakiler gibi kanama potansiyeli yüksek olan koşullarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır:

- bozulmuş hemostaz
- peptik ülser öyküsü,
- yakın zamanda geçirilen iskemik inme,
- ağır arteriyel hipertansiyon,
- yakın zamanda geçirilen diyabetik retinopati,
- nörolojik veya oftalmolojik ameliyat,
- Hemostazı etkileyen ilaçların birlikte kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5).

- Spinal/Epidural anestezi veya lomber ponksiyon

Spinal lomber ponksiyon, spinal anestezi veya epidural anestezi uygulanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin enjeksiyonu ile spinal/epidural kateter veya iğnenin yerleştirilmesi ya da çıkarılması arasında en az profilaktik doz için 12 ve tedavi dozu için 24 saat bırakılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda zaman aralığının daha uzun olması düşünülebilir.

Hastalar nörolojik bozukluğun semptom ve bulguları yönünden sık sık izlenmelidir. Eğer nörolojik bir tehlike söz konusu ise acil tedavi gereklidir.

Enoksaparin sodyumun terapötik dozlarda uygulanmasından sonra 24 saat içinde spinal/epidural anestezi veya lomber ponksiyon uygulanmamalıdır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.3).

Enoksaparin sodyum ve spinal/epidural anestezi veya spinal ponksiyon prosedürlerinin



eşzamanlı kullanımı ile uzun süreli veya kalıcı paraliz vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar günde bir kez 4.000 IU (40 mg) veya daha düşük enoksaparin sodyum dozaj rejimleri ile seyrekir. Bu olayların görülme riski post-operatif kalıcı epidural kateterler, Non-Steroidil Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) gibi hemostazisi etkilen ilave ilaçların eşzamanlı kullanımı, travmatik veya tekrarlı epidural veya spinal ponksiyon veya omurilik ameliyatı veya omurilik deformitesi öyküsü olan hastalarda daha fazladır.

Enoksaparin sodyum ve epidural veya spinal anestezi/analjezi veya spinal ponksiyonun eşzamanlı kullanımıyla ilişkili potansiyel kanama riskini azaltmak için, enoksaparin sodyumun farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Bir epidural kateter yerleştirme veya çıkarma ya da lomber ponksiyon için en uygun zaman, enoksaparin sodyumun antikoagülan etkisinin düşük olduğu zamandır; ancak, her bir hastada yeterli oranda düşük antikoagülan etki elde etme için gereken mutlak zaman bilinmemektedir. Kreatinin klerensi [15 - 30 mL/dk] olan hastalar için, enoksaparin sodyum eliminasyonu uzadığından ilave hususların dikkate alınması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hekimin epidural veya spinal anestezi/analjezi veya lomber ponksiyon bağlamında antikoagülan uygulamaya karar vermesi durumunda, bel ağrısı, duysal veya motor defisitler (bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük), karın ve/veya mesane fonksiyon bozukluğu gibi nörolojik bozukluk işaret ve belirtilerini tespit etmek için hasta sık sık izlenmelidir. Hastalara, yukarıdaki işaret veya belirtileri yaşamaları durumunda derhal bildirmeleri söylenmelidir. Spinal hematoma işaret veya belirtisinden şüpheleniliyorsa, bu tür bir tedavi nörolojik sekeli önleyemese veya geri döndüremese de omurilik dekompresyonu dahil acil tanı ve tedavi başlatılmalıdır.

- Cilt nekrozu / kutanöz vaskülit

LMWH'ler ile cilt nekrozu ve kutanöz vaskülit bildirilmiştir ve bu durumda tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

- Perkutanöz koroner revaskülarizasyon prosedürü

Kararsız angina, NSTEMI ve akut STEMI sırasında vasküler enstrümantasyonu takiben kanama riskini en aza indirmek için, enoksaparin sodyum enjeksiyon dozları arasında önerilen aralıklara kesinlikle uyulmalıdır. PKG sonrası ponksiyon yerinde hemostazisi elde edilmesi önemlidir. Bir kapatma cihazı kullanılırsa, örtü derhal çıkarılabilir. Bir manuel kompresyon yöntemi kullanılırsa, örtü son IV/SC enoksaparin sodyum enjeksiyonundan 6 saat sonra kaldırılmalıdır. Enoksaparin sodyum tedavisi devam edecekse, bir sonraki planlanan doz örtü kaldırıldıktan en az 6 ila 8 saat sonra verilmelidir. Prosedür uygulanan bölge kanama veya hematoma oluşumuna dair belirtiler Açısından gözlenmelidir.

- Akut infektif endokardit

Serebral hemoraji riski nedeniyle akut infektif endokarditli hastalarda heparin kullanımı genellikle önerilmez. Heparin kullanımının kesinlikle gerekli olması durumunda, yalnızca bireysel bazda dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinden sonra bu karar verilmelidir.

- Kalp kapak protezi olan gebe kadınlar

Mekanik protez kalp kapakçığı olan hamile kadınlarda tromboprofilaksi için enoksaparin sodyum kullanımı yeterli düzeyde araştırılmamıştır. Tromboemboli riskini azaltmak için enoksaparin sodyum verilen mekanik protez kalp kapakçığı olan hamile kadınlarda yapılan bir klinik çalışmada (günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg)), 8 kadının 2'sinde kalp kapakçığını tıkanmasına ve maternal ve fetal ölüme yol açan pıhtılar gelişmiştir. Tromboprofilaksi için



enoksaparin sodyum alan mekanik protez kalp kapakçığı olan hamile kadınlarda pazarlama sonrası izole kalp kapakçığı trombozu vakaları bildirilmiştir Mekanik protez kalp kapakçığı olan hamile kadınlar daha yüksek tromboembolizm için yüksek risk altında bulunabilirler.

- Laboratuvar testleri

Venöz tromboemboli profilaksisi için kullanılan dozlarda, enoksaparin sodyum kanama süresini ve genel kan koagülasyon testlerini anlamlı şekilde etkilemez ya da trombosit agregasyonunu veya fibrinojenin trombositlere bağlanmasını etkilemez.

Daha yüksek dozlarda, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin süresi (aPTT) ve aktive edilmiş pıhtılaşma süresinde (ACT) artışlar meydana gelebilir. aPTT ve ACT'deki artışlar enoksaparin sodyumun antitrombotik aktivitesindeki artışla doğrusal olarak ilişkili olmadığından, enoksaparin sodyum aktivitesinin izlenmesi için uygun ve güvenilir değildir.

- Mekanik protez kalp kapakçıkları

Mekanik protez kalp kapakçığı olan hastalarda tromboprofilaksi için enoksaparin sodyum kullanımı yeterli düzeyde araştırılmamıştır. Tromboprofilaksi için enoksaparin sodyum alan mekanik protez kalp kapakçığı olan hastalarda, izole protez kalp kapakçığı trombozu vakaları bildirilmiştir. Altta yatan hastalık ve yetersiz klinik veriler gibi çelişen faktörler, bu olguların değerlendirmesini sınırlamaktadır. Bu olguların bazıları, tromboz sonucu maternal ve fetal ölüm meydana gelen hamile kadınlardır.

- Yaşlılarda hemoraji

Profilaktik dozaj aralıklarında yaşlı hastalarda artan kanama eğilimi gözlenmemiştir. Yaşlı hastalar (özellikle seksen yaş ve üzeri hastalar) terapötik dozaj aralıklarında kanama komplikasyonları için artan riske sahip olabilir. Dikkatli klinik gözlem önerilir ve STEMI için tedavi gören 75 yaş üzeri hastalarda dozun azaltılması düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bkz. Bölüm 5.2).

- Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, enoksaparin sodyum maruziyetinde kanama riskini artıran bir artış söz konusudur. Bu hastalarda, dikkatli klinik izlem ve anti-Xa aktivitesi ölçümü ile biyolojik izlem düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bkz. Bölüm 5.2).

Enoksaparin sodyum, hemodiyaliz sırasında ekstra korporeal sirkülasyonda trombus oluşumunun önlenmesi dışında bu popülasyonda veri bulunmadığından dolayı son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda (kreatinin klerensi <15 mL/dk.) önerilmez.

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi 15 - 30 mL/dk.), enoksaparin sodyum maruziyeti anlamlı şekilde arttığından, terapötik ve profilaktik dozaj aralıkları için bir dozaj ayarlaması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

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

- Karaciğer yetmezliği

Enoksaparin sodyum, artan kanama potansiyelinden dolayı karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Karaciğer sirozu olan hastalarda anti-Xa düzeylerine dayalı doz ayarlaması güvenilir değildir ve önerilmez (Bkz. Bölüm 5.2).



- Düşük kilo

Düşük kilolu kadınlarda (<45 kg) ve düşük kilolu erkeklerde (<57 kg), profilaktik dozlarda (kiloya göre ayarlanmamış) enoksaparin sodyum maruziyetinde daha yüksek kanama riskine yol açabilecek bir artış kaydedilmiştir. Bu nedenle, söz konusu hastalarda dikkatli klinik izlem tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

- Obez Hastalar

Obez hastalar daha yüksek tromboemboli riski taşımaktadır. Obez hastalarda (VKİ >30 kg/m²) profilaktik dozların güvenlik ve etkililiği tam olarak belirlenmemiştir ve doz ayarlaması konusunda mevcut bir fikir birliği yoktur. Bu hastalar tromboemboli işaretleri ve belirtileri için dikkatli şekilde izlenmelidir.

- Hiperkalemi

Heparinler adrenal aldosteron sekresyonunu baskılayarak, özellikle diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, aktif metabolik asidozu olan hastalar ve potasyum düzeylerini arttırdığı bilinen ilaçları alan hastalar olmak üzere (Bkz. Bölüm 4.5), hiperkalemiye neden olur (Bkz. Bölüm 4.8). Plazma potasyum özellikle riskli hastalarda düzenli olarak izlenmelidir.

- İzlenebilirlik

DMAH'lar biyolojik tıbbi ürünlerdir. Biyobenzer ürünlerin–izlenebilirliğini artırmak için, sağlık uzmanlarının uygulanan ilacın ticari adını ve seri numarasını hasta dosyasına kayıt etmesi önerilir.

- Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz

Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), enoksaparin tedavisi ile ilişkili olarak bilinmeyen bir sıklıkla bildirilmiştir. Reçeteleme sırasında, hastalara belirtiler ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, enoksaparin derhal kesilmeli ve (uygunsa) alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı kullanımı önerilmeyen ilaçlar:

- Hemostazisi etkileyen tıbbi ürünler (Bkz. Bölüm 4.4)

Kesinlikle gerekli olmadığı sürece, hemostazisi etkileyen bazı ajanların enoksaparin sodyum tedavisinden önce kesilmesi önerilir. Kombinasyonun kullanımı endike ise, enoksaparin sodyum uygun şekilde dikkatli klinik ve laboratuvar izlemi ile kullanılmalıdır. Bu ajanlar aşağıdaki gibi tıbbi ürünleri içerir:

- Sistemik salisilatlar, anti-enflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit ve ketorolak dahil NSAİİ'ler,
- Diğer trombolitikler (örn. alteplaz, reteplaz, streptokinaz, tenekteplaz, urokinaz) ve antikoagülanlar (Bkz. Bölüm 4.2).

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Aşağıdaki tıbbi ürünler enoksaparin sodyum ile birlikte dikkatli şekilde kullanılabilir:

- Aşağıdakiler gibi hemostazisi etkileyen diğer ilaçlar:

- Kanama riskinden dolayı akut koroner sendromda endike olan antiagregan dozda



kullanılan asetilsalisilik asit (kardiyak koruma), klopidoğrel, tiklopidin ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri dahil trombosit agregasyon inhibitörleri,

- Dextran 40,
- Sistemik glukokortikoidler.

- Potasyum düzeylerini artıran tıbbi ürünler:

Enoksaparin sodyum ile serum potasyum düzeylerini artıran tıbbi ürünler dikkatli klinik ve laboratuvar izlemi altında uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bkz. Bölüm 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Enoksaparin sodyumun fertilité üzerindeki etkisine dair klinik veri yoktur. Hayvan çalışmaları fertilité üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

İnsanlarda, enoksaparinin hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde plasenta bariyerini geçtiğini gösteren bir kanıt mevcut değildir. Birinci trimesterle ilgili de bilgi mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvan verileri enoksaparinin plasentaya geçişinin minimal olduğunu göstermiştir.

Enoksaparin sodyum gebelik döneminde yalnızca hekim tarafından kesinlikle gerekli görüldüğünde kullanılmalıdır.

Enoksaparin sodyum alan hamile kadınlar, kanama veya aşırı antikoagülasyon kanıtı içi dikkatli şekilde izlenmeli ve kanama riski için uyarılmalıdır. Genel olarak elde edilen veriler, protez kalp kapakçığı takılan hamile kadınlarda gözlenen dışında, hamile olmayan kadınlarda gözlenen riske kıyasla artan kanama, trombositopeni veya osteoporoz riskine dair bir kanıt göstermemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Epidural anestezi yapılması planlanıyorsa, öncelikle enoksaparin sodyum tedavisinin kesilmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Enoksaparin'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda, enoksaparin veya metabolitleri anne sütüne çok düşük düzeylerde geçmiştir. Enoksaparin sodyumun oral emilimi olası değildir. CRUSIA® emzirme sırasında kullanılabilir.



Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Enoksaparin sodyum, klinik çalışmalarda enoksaparin sodyum alan 15.000'i aşkın hastada değerlendirilmiştir. Bunlar tromboembolik komplikasyon riskine sahip ortopedi veya karın ameliyatını takiben derin ven trombozu için profilaksi alan 1776 hastayı, hareket kapasitesi önemli ölçüde sınırlanan akut hastalığa sahip ilaç tedavisi gören ve derin ven trombozu için profilaksi alan 1169 hastayı, PE ile birlikte veya olmadan DVT için tedavi alan 559 hastayı, stabil olmayan angina ve Q-dalgasız miyokard enfarktüsü tedavisinde 1578 hastayı ve akut STEMI tedavisinde 10.176 hastayı içermiştir.

Bu klinik çalışmalar sırasında uygulanan enoksaparin sodyum rejimi endikasyonlara göre çeşitlilik göstermektedir. Enoksaparin sodyum dozu ameliyat sonrası derin ven trombozunun profilaksisi için uygulandığında veya hareket kapasitesi önemli ölçüde sınırlanan akut hastalığa sahip ilaç tedavisi gören hastalarda günde bir kez SC 4.000 IU (40 mg) idi. PE ile veya olmadan DVT tedavisinde, enoksaparin sodyum dozu 12 saatte bir SC 100 IU/kg (1 mg/kg) veya günde bir kez SC 150 IU/kg (1,5 mg/kg) idi. Stabil olmayan angina ve Q-dalgasız miyokard enfarktüsünde dozlar 12 saatte bir SC 100 IU/kg (1 mg/kg) iken akut STEMI tedavisindeki enoksaparin sodyum rejimi 3.000 IU'lık (30 mg) IV bolusu takiben 12 saatte bir SC 100 IU/kg (1 mg/kg) idi.

Klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen reaksiyonlar kanama olayları, trombositopeni ve trombositoz olmuştur ("Seçilen advers reaksiyonların açıklaması" bölümüne ve Bölüm 4.4'e bakınız).

Aktif kanserli hastalarda uzun süreli DVT ve PE tedavisi için enoksaparinin güvenlik profili, DVT ve PE tedavisi için güvenlik profiline benzer.

Enoksaparin tedavisi ile ilişkili olarak akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bu klinik çalışmalarda gözlenen ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen diğer advers reaksiyonlar (*pazarlama sonrası deneyimden elde edilen reaksiyonları gösterir) aşağıda ayrıntılı şekilde verilmektedir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamamaktadır) Her organ sistemi grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında göre sunulmaktadır.



Kan ve lenf sistemi hastalıkları

- Yaygın: Hemoraji, hemorajik anemi*, trombositopeni, trombositoz
- Seyrek: Eozinofili*, Trombozla immüno-allerjik trombositopeni vakaları; bunların bazılarında thromboza bağlı organ enfarktüsü veya uzuvlarda iskemi şeklinde komplikasyonlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

- Yaygın: Alerjik reaksiyon
- Seyrek: Şok dahil anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar*

Sinir sistemi hastalıkları

- Yaygın: Baş ağrısı*

Vasküler hastalıklar

- Seyrek: Spinal hematoma* (veya nöraksial hematoma). Bu reaksiyonlar uzun dönem veya kalıcı paraliz dahil değişen derecelerde nörolojik hasarla sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Hepato-biliyer hastalıklar

- Çok yaygın: Hepatik enzim artışları (daha çok transaminazlarda normalin 3 katını aşan yükselmeler)
- Yaygın olmayan: Hepatosellüler karaciğer hasarı*
- Seyrek: Kolestatik karaciğer hasarı*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

- Yaygın: Ürtiker, pruritus, eritem
- Yaygın olmayan: Bullöz dermatit
- Seyrek: Alopesi*, Kutanöz vaskülit*, genellikle enjeksiyon bölgesinde oluşan cilt nekrozu* (bu fenomenen önce genellikle infiltrasyonlu veya ağırlı eritematöz plaklar veya purpura görülmüştür).
- Enjeksiyon yerinde nodüller* (enoksaparin kistik olarak kaplanması olmayan enflamatuvar nodüller). Bunlar birkaç gün sonra iyileşir ve tedavinin sonlandırılmasına yol açmamalıdır.
- Bilinmiyor: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP)

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

- Seyrek: Uzun dönem tedaviden sonra osteoporoz* (3 aydan uzun)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

- Yaygın: Enjeksiyon yerinde hematoma, enjeksiyon yerinde ağrı, diğer enjeksiyon yeri reaksiyonları (ödem, hemoraji, aşırı duyarlılık, enflamasyon, kitle, ağrı veya reaksiyon gibi)
- Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde lokal iritasyon, cilt nekrozu

Araştırmalar

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



Seçilen yan etkilerin açıklaması

Hemoraji:

Bunlar, hastaların en fazla %4,2'sinde bildirilen major hemorajileri içermiştir (cerrahi hastaları). Bu olayların bazıları ölümcül olmuştur. Cerrahi hastalarında, hemoraji komplikasyonları aşağıdaki durumlarda majör olarak kabul edilmiştir: (1) hemoraji anlamlı bir klinik olaya yol açıyorsa veya (2) hemogloblin düzeylerinde ≥ 2 g/dL düşüş veya 2 veya daha fazla ünite kan ürünü transfüzyonu ile sonuçlandıysa. Retroperitoneal ve intrakraniyal hemorajiler her zaman majör olarak kabul edilmiştir.

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, hemoraji aşağıdaki gibi risk faktörlerinin mevcudiyetinde oluşabilir: kanamaya yatkın organik lezyonlar, invaziv prosedürler veya hemostazisi etkileyen ilaçların eşzamanlı kullanımı (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bkz. Bölüm 4.5).

Sistem Organ Sınıfı	Cerrahi hastalarında profilaksi	Medikal hastalarda profilaksi	DVT (PE varlığında ve yokluğunda)	Kararsız angina ve Q-dalgasız MI'li hastalarda tedavi	Akut STEMI'li hastalarda tedavi
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Çok yaygın: Hemoraji ^a Seyrek: Retroperitoneal hemoraji	Yaygın: Hemoraji ^a	Çok yaygın: Hemoraji ^a Yaygın olmayan: Intrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji	Yaygın: Hemoraji ^a Seyrek: Retroperitoneal hemoraji	Yaygın: Hemoraji ^a Yaygın olmayan: Intrakraniyal hemoraji, Retroperitoneal hemoraji

^a: hematoma, enjeksiyon yerinde görülenin dışında ekimoz, yarada hematoma, hematüri, epistaksis ve gastro-intestinal hemoraji gibi.

Trombositopeni ve trombositoz:

Sistem Organ Sınıfı	Cerrahi hastalarında profilaksi	Medikal hastalarda profilaksi	DVT (PE varlığı ve yokluğunda)	Kararsız angina ve Q-dalgasız ME'li hastalarda tedavi	Akut STEMI'li hastalarda tedavi
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Çok yaygın: Trombositoz ^β Yaygın: Trombositopeni	Yaygın olmayan: Trombositopeni	Çok yaygın: Trombositoz ^β Yaygın: Trombositopeni	Yaygın olmayan: Trombositopeni	Yaygın: Trombositoz ^β Trombositopeni Çok seyrek İmmüno-allerjik trombositopeni

^β: Trombosit artışı >400 G/L



Pediyatrik popülasyon:

Enoksaparin sodyumun pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve Semptomlar

IV, ekstrakorporeal veya SC uygulamadan sonra enoksaparin sodyum ile kazara doz aşımı hemorajik komplikasyonlara yol açabilir. Oral uygulamadan sonra yüksek dozlarda dahi enoksaparin sodyumun emilme olasılığı yoktur.

Antidotu ve Tedavisi

Antikoagülan etkiler protaminin yavaş IV enjeksiyonu ile büyük ölçüde nötralize edilebilir. Protamin dozu enjekte edilen enoksaparin sodyum dozuna bağlıdır; 1 mg protamin 100 IU (1 mg), şayet önceki 8 saat içinde uygulanmışsa enoksaparin sodyumun etkisini nötralize eder. Şayet enoksaparin sodyum protamin uygulamasından 8 saatten daha fazla bir süre önce uygulanmışsa veya ikinci bir protamin dozuna ihtiyaç duyulduğu tespit edilmişse, her 100 IU (1 mg) enoksaparin sodyum için 0,5 mg protamin infüze edilebilir. Enoksaparin sodyum enjeksiyonundan 12 saat sonra, protamin uygulaması gerekmeyebilir. Ancak, yüksek protamin dozlarıyla bile, enoksaparin sodyumun anti-Xa aktivitesi asla tamamen nötralize olmaz (en fazla yaklaşık %60) (Bkz. protamin tuzlarının reçete bilgileri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Bu ürün bir biyobenzerdir.

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajan, heparin grubu- Düşük molekül ağırlıklı heparinler

ATC kodu: B01AB05

Farmakodinamik etkiler

Enoksaparin, ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 4500 dalton olan ve standart heparinin antitrombotik ve antikoagülan aktivitelerinin birbirinden ayrıldığı bir düşük molekül ağırlıklı heparindir (DMAH). Etkin madde sodyum tuzudur.

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

İn vitro saflaştırma sisteminde, enoksaparin sodyum 3,6'lık bir oranla yüksek bir anti-Xa aktivitesine (yaklaşık 100 IU/mg) ve düşük anti-IIa veya anti trombin aktivitesine (yaklaşık 28 IU/mg) sahiptir. Bu antikoagülan aktivitelere insanlarda anti-trombotik aktivitelerle sonuçlanan anti-trombin III (ATIII) aracılık eder.



Anti-Xa/IIa aktivitesinin ötesinde, sağlıklı gönüllülerde, hastalarda ve ayrıca klinik dışı modellerde enoksaparinin ilave antitrombotik ve anti-enflamatuvar özellikleri tanımlanmıştır. Bunlar faktör VIIa gibi diğer koagülasyon faktörlerinin ATIII-bağımlı inhibisyonu, endojen Doku Faktörü Yolağı İnhibitörünün (TFPI) salımı ve ayrıca vasküler endotelyumdan kan dolaşımına azaltılmış von Willebrand faktörü (vWF) salımını içerir. Bu faktörlerin enoksaparin sodyumun genel antitrombotik etkisine katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Profilaktik tedavi olarak kullanıldığında, enoksaparin sodyum aPTT'yi anlamlı şekilde etkilemez. Küratif tedavi olarak kullanıldığında, aPTT, pik aktivitede kontrol süresine kıyasla 1,5 - 2,2 kat uzayabilir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Cerrahi ile ilişkili venöz tromboembolik hastalığın önlenmesi

• Ortopedik cerrahiyi takiben uzatılmış VTE profilaksisi

Kalça replasman cerrahisi uygulanan hastalarda uzun süreli profilaksinin incelendiği bir çift kör çalışmada, hastanedeyken enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) SC ile tedavi edilen venöz tromboembolik hastalığı olmayan 179 hasta, hastaneden taburcu edildikten sonra 3 hafta süreyle günde bir kez SC enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) (n=90) veya plasebo (n=89) alacak şekilde randomize edilmiştir. Uzun süreli profilaksi sırasında DVT insidansı plaseboya kıyasla enoksaparin sodyum grubunda anlamlı şekilde daha düşük olup herhangi bir PE bildirilmemiştir. Majör kanama oluşmamıştır.

Etkililik verileri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

	Günde bir kez SC enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) n (%)	Günde bir kez SC plasebo n (%)
Uzun süreli Profilaksi Uygulanan Tüm Hastalar	90 (100)	89 (100)
Toplam VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Toplam DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimal DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*plasebo karşısında p değeri=0,008 #plasebo karşısında p değeri=0,537		

İkinci bir çift kör çalışmada, kalça replasman cerrahisi uygulanan ve VTE olmayan 262 hasta hastanedeyken başlangıçta enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) SC ile tedavi edilmiş ve hastaneden taburcu edildikten sonra 3 hafta süreyle günde bir kez SC enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) (n=131) veya plasebo (n=131) alacak şekilde randomize edilmiştir. Birinci çalışma ile benzer şekilde uzun süreli profilaksi sırasında VTE insidansı plasebo grubuna kıyasla enoksaparin sodyum için hem toplam VTE (enoksaparin sodyum 21 [%16] karşısında plasebo 45 [%34,4]; p=0,001) hem de proksimal DVT (enoksaparin sodyum 8 [%6,1] karşısında plasebo 28 [%21,4]; p=<0,001) açısından anlamlı şekilde daha düşük olmuştur. Enoksaparin sodyum ve plasebo grubu arasında majör kanama açısından bir fark belirlenmemiştir.



- Kanser cerrahisini takiben uzatılmış DVT profilaksisi

Çift kör, çok merkezli bir çalışmada, abdominal veya pelvis kanseri için elektif cerrahi uygulanan 332 hastada enoksaparin sodyumun dört haftalık ve bir haftalık profilaksi rejimleri etkililik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar 6 ila 10 gün süreyle her gün enoksaparin sodyum (4.000 IU (40 mg) SC) almış ve ardından ilave 21 gün süreyle enoksaparin sodyum veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Bilateral venografi 25 ve 31. günler arasında veya venöz tromboemboli belirtileri oluşmuşsa daha erken gerçekleştirilmiştir. Hastalar üç ay süreyle izlenmiştir. Abdominal veya pelvis kanseri için cerrahiden sonra dört hafta süreyle enoksaparin sodyum profilaksisi venografiksel olarak kanıtlanan tromboz insidansını, bir haftalık enoksaparin sodyum profilaksisine kıyasla anlamlı şekilde azaltmıştır. Çift kör faz sonunda venöz tromboemboli oranları plasebo grubunda %12,0 (n=20) ve enoksaparin sodyum grubunda %4,8 (n=8) olmuştur; p=0,02. Bu fark üç ay devam etmiştir [%13,8 karşısında %5,5 (n=23 karşısında 9), p=0,01]. Çift kör çalışma veya takip dönemleri boyunca kanama oranları veya diğer komplikasyonlar–açısından farklılık belirlenmemiştir.

Hareket kapasitesini sınırlaması beklenen bir akut hastalığa sahip, ilaç tedavisi gören hastalarda venöz tromboembolik hastalık profilaksisi

Yapılan bir çift kör, çok merkezli, paralel grup çalışmasında, günde bir kez uygulanan SC enoksaparin sodyum 2.000 IU (20 mg) veya 4.000 IU (40 mg) akut hastalık sırasında hareket kapasitesi önemli ölçüde sınırlanmış (≤ 3 gün süreyle <10 metre yürüme mesafesi olarak tanımlanır) ilaç tedavisi gören hastalarda, DVT profilaksisi için plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma en azından bir VTE risk faktörü (≥ 75 yaş, kanser, VTE öyküsü, obezite, varisli damarlar, hormon tedavisi veya kronik kalp veya solunum yetmezliği) ile ilişkili olan kalp yetmezliği (NYHA Sınır III veya IV); akut solunum yetmezliği veya komplikasyonlu kronik solunum yetmezliği ve akut enfeksiyon veya akut romatik hastalığı olan gönüllüleri içermiştir.

Çalışmaya toplam 1102 hasta çalışmaya kaydedilmiş ve 1073'ü tedavi görmüştür. Tedavi 6 ila 14 gün sürmüştür (medyan süre 7 gün). Günde bir kez SC yoldan 4.000 IU (40 mg) dozunda verildiğinde, enoksaparin sodyum plaseboya kıyasla VTE insidansını anlamlı şekilde azaltmıştır. Etkililik verileri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

	Günde bir kez SC enoksaparin sodyum 2.000 IU (20 mg) n (%)	Günde bir kez SC enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) n (%)	Plasebo n (%)
Akut Hastalık Sırasında Tedavi Edilen Tüm Medikal Hastalar	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Toplam VTE	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Toplam DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	43 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = DVT, PE ve tromboembolik nedene bağlı ölümü içeren venöz tromboembolik olaylar *plasebo karşısında p değeri=0,0002			

Çalışma kayıt tarihinden yaklaşık 3 ay sonra, VTE insidansı plasebo grubuna kıyasla enoksaparin sodyum 4.000 IU (40 mg) tedavi grubunda anlamlı şekilde düşük kalmayı sürdürmüştür. Toplam ve majör kanamaların oluşma sıklığı plasebo grubunda sırasıyla %8,6 ve %1,1, enoksaparin sodyum 2.000 IU (20 mg) grubunda %11,7 ve %0,3 ve enoksaparin



sodyum 4.000 IU (40 mg) grubunda %12,6 ve %1,7 olmuştur.

Pulmoner emboli ile veya olmadan derin ven trombozunun tedavisi

Çok merkezli, paralel gruplu bir çalışmada, PE ile veya PE olmadan akut alt ekstremitte DVT'si olan 900 hasta (i) günde bir kez SC enoksaparin sodyum 150 IU/kg (1,5 mg/kg), (ii) 12 saatte bir SC enoksaparin sodyum 100 IU/kg (1 mg/kg) veya (iii) heparin IV bolusu (5.000 IU) takiben sürekli infüzyonla (55 ila 85 saniyelik bir aPTT elde etmek için uygulanan) yatarak (hastanede) tedavi görmek üzere randomize edilmiştir. Toplam 900 hasta bu çalışmaya kaydedilmiş ve hastaların tümü tedavi görmüştür. Tüm hastalar aynı zamanda enoksaparin sodyum veya standart heparin terapisinden önceki 72. saatte başlayıp 90 gün boyunca devam eden varfarin sodyum (doz, 2,0 ila 3,0 INR değeri elde etmek için protrombin zamanına göre ayarlanmıştır) almıştır. Enoksaparin sodyum veya standart heparin tedavisi minimum 5 gün olmak üzere hedeflenen varfarin sodyum INR değeri elde edilene dek devam etmiştir. Her iki enoksaparin sodyum rejimi de rekürren venöz tromboemboli riskinin (DVT ve/veya PE) azaltılmasında standart heparin terapisine eşdeğerdirdi. Etkililik verileri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

	Günde bir kez SC enoksaparin sodyum 150 IU (1,5 mg/kg) n (%)	Günde iki kez SC enoksaparin sodyum 100 IU/kg (1,0 mg/kg) n (%)	Heparin aPTT'ye Ayarlı IV Terapisi n (%)
PE ile veya PE olmadan Tedavi Gören Tüm DVT Hastaları	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Toplam VTE	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Yalnızca DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = Venöz tromboembolik olay (DVT ve/veya PE) *Toplam VTE için tedavi farklarına yönelik %95 Güven aralıkları şöyledir: - günde bir kez enoksaparin sodyum karşısında heparin (-3,0 ila 3,5) - 12 saatte bir enoksaparin sodyum karşısında heparin (-4,2 ila 1,7)			

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

Kararsız angina ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tedavisi

Büyük ölçekli çok merkezli bir çalışmada, kararsız angina veya Q-dalgasız miyokard enfarktüsünün akut fazında çalışmaya kaydedilen 3171 hasta asetilsalisilik asitle birlikte (günde bir kez 100 ila 325 mg) 12 saatte bir SC enoksaparin sodyum 100 IU/kg (1 mg/kg) veya aPTT'ye göre ayarlanmış IV fraksiyonlanmamış heparin almak üzere randomize edilmiştir. Hastaların klinik stabilizasyon, revaskülarizasyon prosedürleri veya hastaneden taburcu olana dek en az 2 gün ve maksimum 8 gün hastanede tedavi edilmesi gerekmiştir. Hastaların 30 güne kadar izlenmesi gerekmiştir. Heparine kıyasla, enoksaparin sodyum angina pectoris, miyokard enfarktüsü ve ölümün kombine insidansını, 14. günde %19,8 ila %16,6'lık bir düşüşle (%16,2'lik bir bağıl risk azalması) azaltmıştır. Kombine insidanstaki bu düşüş 30 gün sonra da devam etmiştir (%23,3'ten %19,8'e; bağıl risk azalması %15).



SC enjeksiyon bölgesinde hemorajiler daha sık görüldüğü halde, majör hemorajilerde anlamlı bir fark kaydedilmemiştir.

Akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü tedavisi

Büyük ölçekli, çok merkezli bir çalışmada fibrinolitik tedavi almaya uygun STEMI'li 20.479 hasta tekli IV bolusla 3.000 IU (30 mg) enoksaparin sodyum + 100 IU/kg (1 mg/kg) SC dozu ve bunu takiben 12 saatte bir 100 IU/kg (1 mg/kg) SC enjeksiyon veya 48 saat süreyle aPTT'ye dayalı IV fraksiyonlanmamış heparin almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalara aynı zamanda en az 30 gün asetilsalisilik asit tedavisi uygulanmıştır. Enoksaparin sodyum dozlam stratejisi şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ve en az 75 yaşındaki yaşlı hastalar için ayarlanmıştır. Enoksaparin sodyumun SC enjeksiyonları hastaneden taburcu olana dek veya maksimum sekiz gün süreyle (hangisi daha önceyse) verilmiştir.

Körlenmiş çalışma ilacı ile antitrombotik destek alan 4.716 hastaya perkutan koroner girişim uygulanmıştır. Bu sebeple, enoksaparin sodyum alan hastalar için PKG, önceki çalışmalarda kanıtlanan rejimler kullanılarak enoksaparin sodyum ile (geçiş olmadan) gerçekleştirilecekti; yani son SC uygulaması balonun şişirilmesinden önceki 8 saat içinde yapıldıysa herhangi bir ilave doz olmadan ve eğer son SC uygulama balonun şişirilmesinden 8 saatten daha uzun bir süre önce verildiyse IV bolusla 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) enoksaparin sodyum, .

Standart heparine kıyasla enoksaparin sodyum randomizasyonu takiben ilk 30 günde herhangi bir nedene veya tekrarlayan miyokard enfarktüsüne bağlı kompozit ölüm olarak tanımlanan primer sonlanma noktasını anlamlı şekilde azaltmış [enoksaparin sodyum grubunda %9,9 karşısında fraksiyonlanmamış heparin grubunda %12,0] ve %17'lik bağıl risk azalması kaydedilmiştir ($p<0,001$).

Enoksaparin sodyumun bir dizi etkililik sonlanma noktası için görülen tedavi faydaları 48. saatte ortaya çıkmış ve bu zaman noktasında fraksiyonlanmamış heparin grubuna kıyasla tekrarlayan miyokard enfarktüsüne yönelik bağıl risk %35 azalmıştır ($p<0,001$).

Enoksaparin sodyumun primer sonlanma noktası üzerindeki etkisinin yaş, cinsiyet, enfarktüs bölgesi, diabetes öyküsü, miyokard enfarktüsü öyküsü, uygulanan fibrinolitik türü ve çalışma ilacıyla tedaviye kadar geçen süre dahil olmak üzere kilit alt gruplarda tutarlı olduğu kaydedilmiştir.

Randomizasyondan sonra 30 gün içinde perkütan koroner girişim (bağıl riskte %23 azalma) veya ilaç tedavisi alan hastalarda (bağıl riskte %15 azalma, etkileşim için $p=0,27$) fraksiyonlanmamış heparin grubuna kıyasla anlamlı bir tedavi yararı kaydedilmiştir.

Ölüm, tekrarlayan miyokard enfarktüsü veya intrakraniyel hemorajiyi içeren 30 günlük kompozit sonlanma noktasının oranı (net klinik yarar ölçümü) enoksaparin sodyum grubunda (%10,1) heparin grubuna kıyasla (%12,2) anlamlı şekilde daha düşük olup ($p<0,0001$), enoksaparin sodyum tedavisinin lehine %17 bağıl risk azalmasına işaret etmiştir.

30. günde majör kanama insidansı heparin grubuna kıyasla (%1,4) enoksaparin sodyum grubunda (%2,1) anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur ($p<0,0001$). Gastrointestinal kanama insidansı heparin grubuna kıyasla (%0,1) enoksaparin sodyum grubunda (%0,5) daha yüksek olmuş ve intrakraniyel hemoraji insidansı her iki grupta da benzer bulunmuştur (enoksaparin sodyum grubu ile %0,8'e kıyasla heparin grubunda %0,7).

Enoksaparin sodyumun primer sonlanma noktası üzerinde ilk 30 günde gözlemlenen yararlı etkisi 12 aylık takip döneminde de devam etmiştir.



Hepatik yetmezlik

Literatür verilerine dayanarak, 4.000 IU (40 mg) enoksaparin sodyumun sirotik hastalarda (Child-Pugh sınıf B-C) kullanımının, portal ven trombozunu önlemede güvenli ve etkili olduğu görünmektedir. Literatür çalışmalarının sınırlamalarının olabileceği unutulmamalıdır. Kanama potansiyeli artmış olduğundan (Bkz. Bölüm 4.4) ve sirozlu hastalarda (Child Pugh sınıf A, B veya C) resmi doz bulma çalışmaları yapılmadığından karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4) ve sirotik hastalarda (Child Pugh sınıfı A, B ya da C) resmi nitelikte doz bulma çalışması düzenlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Enoksaparin sodyumun farmakokinetik parametreleri daha çok önerilen doz aralıklarında tekli veya tekrarlı SC uygulamayı takiben ve tekli IV uygulamadan sonra plazma anti-Xa aktivitesinin plazma sürecine ve anti-IIa aktivitesine göre araştırılmıştır.

Anti-Xa ve anti-IIa farmakokinetik aktivitelerinin kantitatif tespiti için valide edilmiş amidolitik yöntemler kullanılmıştır.

Emilim:

SC enjeksiyonu takiben anti-Xa aktivitesine dayanarak enoksaparin sodyumun mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır.

Farklı dozlar ve formülasyonlar ve dozlam rejimleri kullanılabilir.

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

3.000 IU (30 mg) IV bolusun hemen ardından 12 saatte bir SC 100 IU/kg (1 mg/kg) dozu ile 1,16 IU/mL (n=16) başlangıç maksimum anti-Xa aktivite düzeyi ve kararlı durum düzeylerinin %88'ine karşılık gelen ortalama maruziyet elde edilmiştir. Kararlı durum, tedavinin ikinci günü elde edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde günde bir kez 4.000 IU (40 mg) ve günde bir kez 150 IU/kg (1,5 mg/kg) rejimlerinin tekrarlı SC uygulamasını takiben, kararlı duruma 2. günde erişilmiş ve ortalama maruziyet oranı, tekli dozda sonra görüldenden yaklaşık %15 daha yüksek olmuştur. Günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg) rejiminin tekrarlı SC uygulamasını takiben, kararlı duruma 3 ila 4. günden itibaren erişilmiş ve ortalama maruziyet tekli dozdan sonra görüldenden yaklaşık %65 daha yüksek olmuş ve ortalama maksimum ve çukur anti-Xa aktivite düzeyleri sırasıyla yaklaşık 1,2 ve 0,52 IU/mL bulunmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde 100 - 200 mg/mL aralığındaki enjeksiyon hacmi ve doz konsantrasyonu sağlıklı gönüllülerde farmakokinetik parametreleri etkilemez.

Enoksaparin sodyum farmakokinetiğinin önerilen dozaj aralığında doğrusal olduğu görülmektedir.

Hasta içi ve hastalar arası değişkenlik düşüktür. Tekrarlı SC uygulamayı takiben herhangi bir birikme görülmez.

SC uygulamayı takiben plazma anti-IIa aktivitesi, anti-Xa aktivitesinden yaklaşık on kat daha



düşüktür. Ortalama maksimum anti-IIa aktivite düzeyi SC uygulamadan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra görülür ve günde iki kez 100 IU/kg (1 mg/kg) ve günde bir kez 150 IU/kg (1,5 mg/kg) dozlarının uygulanmasından sonra sırasıyla 0,13 IU/mL ve 0,19 IU/mL düzeylerine ulaşır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon

Enoksaparin sodyum desülfasyon ve/veya depolimerizasyon yoluyla daha çok karaciğerde, çok daha düşük biyolojik potense sahip düşük molekül ağırlıklı türlere metabolize edilir.

Eliminasyon:

Enoksaparin sodyum klerens değeri düşük olan bir ilaç olup, 6 saatlik IV infüzyonla 150 IU/kg (1,5 mg/kg) uygulamasından sonra ortalama anti-Xa plazma klerensi 0,74 L/saattir.

Eliminasyon monofaziktir ve tek bir SC dozdan sonra yaklaşık 5 saatten tekrarlı dozda yaklaşık 7 saate değişen eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Aktif metabolitlerin renal klerensi uygulanan dozun yaklaşık %10'unu temsil eder ve aktif ve aktif olmayan fragmanlarının toplam renal atılımı dozun yaklaşık %40'ını oluşturur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılar

Bir popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına dayanarak, enoksaparin sodyumun kinetik profili, renal fonksiyonu normal olan yaşlılarda, genç gönüllülere göre farklı değildi. Ancak, böbrek fonksiyonunun yaşla birlikte azaldığı bilindiğinden, yaşlı hastalarda enoksaparin sodyum atılımı azalabilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

İleri evre sirozu olan ve günde bir kez 4.000 IU (40 mg) enoksaparin sodyum ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmada, maksimum anti-Xa aktivitesindeki azalma, hepatik yetmezlik şiddetinde bir artışla ilişkilendirilmiştir (Child-Pugh kategorileri ile değerlendirilen). Bu düşüş daha çok karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalan ATIII sentezine bağlı olarak ATIII düzeyinde düşüşle ilişkilendirilmiştir.

Böbrek yetmezliği

Kararlı durumda anti-Xa plazma klerensi ve kreatinin klerensi arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiş olup, bu da böbrek fonksiyonu azalmış kişilerde enoksaparin sodyum klerensinin azaldığını göstermektedir. Kararlı durumda EAA ile temsil edilen anti-Xa maruziyeti, tekrarlı şekilde uygulanan günde bir kez SC 4.000 IU (40 mg) dozlarından sonra hafif (kreatinin klerensi 50 - 80 mL/dk.) ve orta (kreatinin klerensi 30-50 mL/dk.) şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda marjinal şekilde artmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk.), günde bir kez SC 4.000 IU (40 mg) dozunun tekrarlı uygulamasından sonra kararlı durumdaki EAA anlamlı şekilde %65 artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bkz. Bölüm 4.4).

Kilo

Tekrarlanan günde bir kez SC 150 IU/kg (1,5 mg/kg) dozlarının tekrarlı uygulamasını



takiben, anti-Xa aktivitesine ait ortalama EAA, obez olmayan gönüllülere kıyasla sağlıklı obez gönüllülerde (VKİ 30-48 kg/m²) kararlı durumda marjinal şekilde daha yüksek olmuş ve maksimum plazma anti-Xa aktivite düzeyi artış göstermemiştir. SC dozlamla obez gönüllülerde daha düşük kiloya göre ayarlanmış klerens mevcuttu.

Kiloya göre ayarlanmamış dozlam uygulandığında, tekli SC 4.000 IU (40 mg) dozunu takiben, anti-Xa maruziyetinin normal kilodaki kontrol gönüllülerine kıyasla düşük kilolu kadınlarda (<45 kg) %52 daha yüksek ve düşük kilolu erkeklerde (<57 kg) %27 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4: Düşük Kilo).

Hemodiyaliz:

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

Farmakokinetik etkileşimler

Eşzamanlı olarak uygulandığında enoksaparin sodyum ve trombolitikler arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Enoksaparin sodyum Ames testi, fare lenfoma hücresi ileri mutasyon testi dahil in vitro testlerde mutajenik aktivite ve in vitro insan lenfosit kromozomal aberasyon testi ve in vivo sıçan kemik iliği kromozomal aberasyon testine dayanarak klastojenik değildi.

Hamile sıçan ve tavşanlarda günlük 30 mg/kg'a kadar SC dozlarla yapılan çalışmalar, herhangi bir teratojenik etki veya fetotoksikite bulgusu ortaya çıkarmamıştır. Enoksaparin sodyum günlük 20 mg/kg'a varan SC dozlarda erkek ve dişi sıçanlarda fertilitite veya üreme performansı üzerinde bir etki göstermemiştir.

Enoksaparin sodyumun antikoagülan etkilerinin yanı sıra, sıçanlarda ve köpeklerde 13 haftalık SC toksisite çalışmasında 15 mg/kg/gün dozunda ve sıçanlarda ve maymunlarda 26 haftalık SC ve IV toksisite çalışmalarında 10 mg/kg/gün dozunda herhangi bir advers etki kanıtı yoktu.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

SC enjeksiyon

Diğer ürünlerle karıştırmayınız.

IV (bolus) enjeksiyon (yalnızca akut STEMI endikasyonu için):

Enoksaparin sodyum normal salin çözeltisi (%0,9) veya su içinde %5 dekstroz ile birlikte



güvenle uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki sıcaklıklarda saklayınız.
Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Otomatik emniyet cihazı ile birlikte veya olmadan enjeksiyon iğnesi takılı, klorobutil kauçuk tıpayı sahip Tip I cam kullanıma hazır dolu enjektörde enjeksiyonluk çözelti.

Kullanıma hazır enjektörler plastik tepsi ve karton kutu içinde sunulmuştur.

CRUSIA® 40 mg/0,4 ml SC/IV Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör, ölçeşiz 0,5 mL kullanıma hazır enjektörde 0,4 mL enjeksiyonluk çözelti içermektedir ve 2 ve 10 enjektör içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Kullanıma hazır enjektör, hemen kullanıma hazırdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Emniyet cihazı sistemi bulunan enjektörler için, iğne kullanıcıdan veya çevredeki kişilerden uzakta tutulmalıdır. Emniyet sistemi piston çubuğuna sıkıca bastırılarak aktive edilebilir. Koruyucu kılıf otomatik olarak iğneyi kaplayacak ve cihazın aktive edildiğini gösteren bir klik sesi çıkacaktır.

CRUSIA® kullanıma hazır dolu enjektörler tek dozluk kaplardır – kullanılmayan ürünü atınız.

Ambalaj veya enjektör üzerinde son kullanma tarihini kontrol ediniz. İlacın son kullanma tarihi geçmişse, kullanılmamalıdır. Enjektörün hasar görmediğinden ve ürünün berrak bir çözelti olduğundan ve partikül içermediğinden emin olunuz. Enjektör hasarlı ise veya ürün berrak değilse, başka bir enjektör kullanınız.

Uygulamadan hemen sonra enjektör en yakındaki kesici atık kutusuna (iğnesi içindeyken) atılmalıdır. Kabın kabağı sıkıca kapatılmalı ve kap, çocukların erişemeyeceğı bir yere koyulmalıdır.

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

7. RUHSATI SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İSTANBUL
Tel: 0216 428 4029



Faks: 0216 428 4086
e-mail: info@demilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2024/317

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.08.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

