

## **FLUXUM® 3.200 İ.Ü. aXa/0,3 ml** **Çözelti içeren kullanıma hazır şırınga**

### **FORMÜLÜ**

Her 0,3 ml'lik kullanıma hazır şırınga 3.200 İ.Ü. aXa düşük molekül ağırlıklı heparin sodyum tuzu (parnaparin), k.m. 0,3 ml injeksiyonluk su içerir.

### **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

#### **Farmakodinamik özellikleri**

Parnaparin, orijinal patentli heparin parçalanma ve arındırma yöntemi ile elde edilen, düşük molekül ağırlıklı (ortalama 4.500 Dalton) bir glukozaminoglikandır; bu sebeple düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) olarak da isimlendirilir.

Parnaparin, hızlı başlayan ve uzun süren antitrombotik etkili bir üründür; tromboembolik hastalık tedavisinde etkilidir.

Parnaparin, heparinden farklı olarak antikoagülan aktivitesinden ayrı antitrombotik özelliğe sahiptir. Aslında, antitrombotik etkinliği (aktive edilmiş faktör X tetkiki ile ölçülen) ile antikoagülan etkinliği (aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı [aPTT] ve trombin zamanı [TT] değerleri ile gösterilen) arasındaki oran, heparinle kıyaslandığı her defasında 4'ten yüksektir; bu oran, tedavi veya güvenlik indeksi olarak düşünülebilir.

Heparinden farklı olarak, parnaparinin trombosit pro-agregan aktivitesi yoktur.

#### **Farmakokinetik özellikleri**

Parnaparin, maksimum anti-Xa aktivitesini, yaklaşık olarak subkutan tatbikinden 3 saat sonraki plazma zirvesinde gösterir. Plazma yarı ömrü, yaklaşık 6 saattir; tek enjeksiyondan sonra kanda anti-Xa aktivitesi yaklaşık 20 saat devam eder; bu karakteristikler, günde tek doz kullanılmasına imkan verir. Parnaparin, esas olarak etkisini gösterdiği kanda dağılır; heparin gibi muhtemelen endotelial ve/veya transendotelial alıma bağlı olarak kaybolma fenomenine maruz kalır. Hepatik ve renal metabolizması söz konusudur; üriner yolla itrah edilir.

### **ENDİKASYONLARI**

- Genel ve ortopedik cerrahide derin ven trombozunun (DVT) önlenmesi.
- Trombotik nedenli venöz hastalıkların tedavisi.

### **KONTRENDİKASYONLARI**

Profilaksiden farklı nedenlerle heparin tedavisi uygulanan hastalarda elektif cerrahi için lokal-bölgesel anestezi uygulanması kontrendikedir.

Genel olarak gebelik ve laktasyon sırasında kullanımı önerilmemektedir.

**FLUXUM®**'a bağlı trombositopeni öyküsü (aynı zamanda "Uyarılar/Önlemler" bölümüne bakın).

Heparin ile ilişkisi olmayan tüketim koagülopatisi dışında, hemostaz bozuklukları ile bağlantılı hemorajilerin ortaya çıkması ya da bu yöndeki eğilim.

Kanama riski taşıyan organ hasarları (peptik ülser, retinopatiler, hemorajik sendrom).

Akut bakteriyel endokardit (mekanik protezlerle ilişkili olanlar dışında).

Hemorajik serebrovasküler olaylar.

Ürüne karşı alerji.

Ciddi nefropatiler ve pankreatopatiler, ciddi arteryel hipertansiyon, post-operatif dönemdeki ciddi kranioensefalik travmalar.

K antivitaminlerle terapötik tedavi.

*Göreceli kontrendikasyonlar:* tiklopidin, salisilatlar veya NSAİİ'lar, antitrombositer ajanlar (dipiridamol, sulfpirazon, v.b.) ile birlikte kullanım.

## **UYARILAR/ÖNLEMLER**

**FLUXUM®**, intramüsküler yoldan uygulanmamalıdır.

### Heparinden kaynaklanan trombositopeni

Trombositopeni, heparin tedavisinin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve tedavinin başlamasından 4-10 gün sonra veya önceden var olan heparin kaynaklı trombositopeni durumunda daha kısa bir süre içinde ortaya çıkabilir. Hastaların %10-20'sinde, heparin tedavisi sürdürüldüğü zaman bile stabil hale gelen veya gerileyebilen hafif trombositopeni (100.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerindeki trombosit sayısı) erken dönemde görülebilir.

Bazı olgularda heparin/trombosit-faktör-4 kompleksine karşı antikor oluşumuyla karakterize olan daha ciddi immün aracılı bir form (heparinden kaynaklanan tip-II trombositopeni) ortaya çıkabilir. Bu hastalarda trombositopeni ile ilişkili yeni trombüsler gelişebilir. Bu tür trombüsler, heparin ile oluşan geri dönüşümsüz trombosit agregasyonunun sonucudur; "beyaz trombüs sendromu" olarak adlandırılır. Bu süreç, deri nekrozu, ekstremitelerde arteryel embolizm, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, inme ve bazen ölüm gibi ciddi tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, trombosit sayısının azalmasının yanı sıra, hastada yeni bir trombozun semptomları ortaya çıktığında veya önceden var olan trombozun kötüleşmesi söz konusu olduğunda düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması kesilmelidir. Heparin tedavisinin durdurulmasından sonra, mevcut tedaviden kaynaklanan tromboz veya yeni bir tromboz veya var olan trombozun kötüleşmesi söz konusu olduğunda, antikoagülan tedaviye alternatif bir antikoagülan ile devam edilmelidir. Bu olgularda hemen oral antikoagülan tedaviye geçilmesi tehlikelidir (trombozun kötüleştiği olgular tanımlanmıştır).

Bu nedenle, herhangi bir trombositopeni dikkatle izlenmelidir. Trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğünde veya trombozun tekrarlaması durumunda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi kesilmelidir.

Tedaviden önce ve uzun süreli tedavilerde ilk ay sırasında haftada iki kez trombosit sayımı yapılmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması, geleneksel, fraksiyone olmayan heparin tedavisi sırasında gözlenen trombositopeni için bir çözüm olabilir.

Trombosit düzeyleri, her gün kontrol edilmeli ve trombositopeninin devam etmesi durumunda tedavi mümkün olduğu kadar erken kesilmelidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandığında bile başlangıçtaki trombositopeni düzeylerinin devam ettiği bildirilmiştir (yukarıya bakınız).

Spinal veya peridural anestezi, epidural analjezi veya lomber ponksiyon yapılan hastalarda, düşük dozda uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin ile koruyucu tedavi, uzun süren veya kalıcı paralizilerle sonuçlanabilen spinal

veya epidural hematomlarla nadiren ilişkili olabilir. Bu risk, sürekli infüzyon için peridural yerleşik kateter kullanımı; non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), trombosit agregasyon inhibitörleri veya antikoagülanlar gibi hemostazi etkileyen ilaçların birlikte uygulanması; travma veya tekrarlanan omurilik ponsiyonları; altta yatan bir hemostaz hastalığının bulunması ve ileri yaşa bağlı olarak artmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile koruyucu tedavisi sırasında bu tip anestezi/analjezi kullanılmadan önce, bu risk faktörlerinden bir veya birden fazlasının varlığı dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.

Genel olarak, spinal kateterler son profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin dozundan sonra 8-12 saatten önce yerleştirilmemelidir. Birbirini takip eden dozlar, kateterin yerleştirilmesinden veya çıkarılmasından 2-4 saat önce uygulanmamalı veya spinal veya epidural iğnenin ilk pozisyonunda kanama aspirasyonu olması durumunda daha da geciktirilmeli veya uygulanmamalıdır. Epidural yerleşik kateterler, anestezi sırasında son koruyucu heparin dozundan sonra mümkün olduğunca uzun bir süre (yaklaşık 8-12 saat) sonra çıkarılmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin, peridural veya spinal anestezi den önce veya sonra uygulandığında, mümkün olduğunca sık bir biçimde lomber ağrı, duysal veya motor (alt ekstremitelerde uyuşukluk veya güçsüzlük) bozukluk, vezikal veya intestinal fonksiyondaki değişiklikler de dahil olmak üzere nörolojik değişikliklere ait belirti ve semptomlar açısından çok sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Hemşirelere, bu belirti ve semptomların belirlenmesi konusunda eğitim verilmelidir. Hastalardan, yukarıdaki semptomlardan herhangi biri konusunda hekimleri veya hemşireleri hemen bilgilendirmeleri istenmelidir.

Epidural veya spinal hematoma nın belirti ve semptomlarından kuşku duyulduğunda, hemen tanı konması ve omurilik dekompresyonunu içeren tedavi uygulanması gereklidir.

**Tedavi:** Karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, arteriyel hipertansiyon, gastrointestinal ülser veya kanamaya neden olacak diğer herhangi bir organik lezyon öyküsü veya koroidin ve retinanın vasküler hastalığı bulunan olgularda dikkatle kullanılmalıdır.

Serebral veya omurilik ile ilgili cerrahiden sonraki post-operatif dönemde dikkatle kullanılmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, farklı üretim yöntemlerine bağlı olarak molekül ağırlıkları ve spesifik aktiviteleri açısından farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle, tedavi sırasında markaların değiştirilmesi önerilmemektedir.

### **GEBELİKTE ve LAKTASYON DÖNEMİNDE KULLANIMI**

Gebelik kategorisi, B'dir. Parnaparin uygulamasını takiben fetus ve/veya süt çocukları üzerindeki toksik etki riski göz ardı edilemez ve bu nedenle **FLUXUM®**'un gebelikte ve/veya laktasyon sırasındaki kullanımı hekimin kararına göre mutlak gereklilik durumları ile sınırlandırılmalıdır.

### **ARAÇ ve MAKİNE KULLANMA YETENEĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Parnaparinin klinik kullanımı, aylarca uzasa bile, araç ve makine kullanma yeteneği ile ilgili uyanıklık durumunu etkilememiştir.

## **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER**

Temel olarak hemorajik eğilimler veya iatrojenik etkiler gösteren organik lezyonlar gibi önceden mevcut olan risk faktörleriyle bağlantılı hafif hemorajik manifestasyonlar ("Kontrendikasyonlar" ve "İlaç etkileşimi ve diğer etkileşimler" bölümlerine bakın) görülebilir.

Ciddi olabilen trombositopeni olguları nadiren bildirilmiştir ("Uyarılar/Önlemler" bölümüne bakın).

Hem klasik heparinler hem de düşük molekül ağırlıklı heparinlerle gözlenen, genellikle enjeksiyon yeriyle sınırlı deri nekrozu olguları nadiren bildirilmiştir. Bu olguların öncesinde, sistemik semptomları da içerebilen purpura veya infiltrate olmuş ve ağrılı eritematöz plakların ortaya çıktığı klinik tablo gözlenir. Bu tür vakalarda tedavinin hemen durdurulması gereklidir.

Çok nadir olmak üzere, enjeksiyon bölgesinde hafif hematomlar ortaya çıkmaktadır.

Nadiren deri veya genel allerji ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Transaminazlarda artış görülebilir.

Spinal, epidural ve lomber enjeksiyonlar sırasında, çok nadiren profilaktik heparin kullanımı ile ilişkili spinal veya epidural hematom olguları bildirilmiştir.

Hematomlar, uzun süreli veya kalıcı paralizileri içeren farklı derecelerdeki nörolojik değişikliklere neden olabilmektedir.

## **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.**

### **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ ve DİĞER ETKİLEŞMELER**

#### ***Önerilmeyen kombinasyonlar***

- Sistemik yoldan uygulanan asetilsalisilik asit ve diğer salisilatlar: Kanama riskinde artış (Trombosit fonksiyonu inhibe edilir ve gastroduodenal mukoza salisilatlarından etkilenir).

Analjezik veya antipiretik etki için diğer maddeler kullanılmalıdır.

- Sistemik yoldan uygulanan NSAİİ: Kanama riskinde artış (Trombosit fonksiyonu inhibe edilir ve gastroduodenal mukoza non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan etkilenir).

Bu kombinasyondan kaçınılamadığında, klinik ve biyolojik yakın takip gereklidir.

- Tiklopidin: Kanama riskinde artış (trombosit fonksiyonu tiklopidin tarafından inhibe edilir).

Yüksek dozlardaki heparin ile kombinasyon önerilmemektedir. Düşük dozlardaki heparin (koruyucu heparin tedavisi) ile kombinasyon, klinik ve biyolojik yakın takip gerektirmektedir.

- Diğer antitrombotik ilaçlar (örneğin; klopidogrel, dipiridamol, sulfpirazon): Kanama riskinde artış (Trombosit fonksiyonu inhibe edilir).

#### ***Kullanımı önlem gerektiren kombinasyonlar***

- Oral antikoagülanlar: Antikoagülan etki artar. Heparin, protrombin oranı testinde değişikliğe neden olur.

Heparin, oral antikoagülanlarla değiştirildiğinde:

a. Klinik takip arttırılmalıdır.

b. Oral antikoagülanların etkisini kontrol etmek için gerekli kan örneği, eğer heparin sürekli infüzyonla verilmiyorsa, heparin dozundan önce alınmalı ve mümkünse heparine duyarlı olmayan bir kimyasal ajan tercih edilmelidir.

- Sistemik yoldan uygulanan glukokortikoidler: Yüksek dozda veya 10 günden daha uzun süreli glukokortikoid tedavisinde tipik olarak kanama riskinde (gastrik mukoza, zayıf damarlar) artış.

Bu kombinasyonun kullanımı için geçerli bir neden olmalıdır. Klinik takip arttırılmalıdır.

- Parenteral yoldan uygulanan dekstran: Kanama riskinde artış (trombosit fonksiyonu inhibe edilir).

Kombinasyon sırasında ve dekstranın kesilmesinden sonra heparin dozajı, hipokoagülabilité referans değerin 1,5 katını aşmayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Askorbik asit, antihistaminik, dijital, i.v. penisilin, tetrasiklin veya fenotiazinlerle birlikte uygulandığında ilacın etkisi inhibe olabilir.

## GEÇİMSİZLİKLERİ

**FLUXUM®**, bir asit polisakkarit olduğundan hazırlıksız birleşim içinde uygulanması halinde bazik maddelerle reaksiyona girebilir ve kompleks oluşturabilir. Örneğin, hazırlıksız ven enjeksiyonu birleşimleri nedeniyle **FLUXUM®** ile geçimsiz olan en yaygın olarak kullanılan maddeler şunlardır: K vitamini, B-kompleks vitaminler, hidrokortizon, hyalüronidaz, kalsiyum glukonat, quaterner amonyum tuzları, kloramfenikol, tetrasiklin ve tüm aminoglikozidler.

## KULLANIM ŞEKLİ ve DOZU

**FLUXUM®**, subkutan yoldan uygulanmalıdır.

• Genel cerrahi ve ortopedik cerrahide, **derin ven trombozunun (DVT) profilaksisi** için aşığıdaki dozlar önerilmektedir:

**Genel cerrahi:** Operasyondan 2 saat önce 0,3 ml (3.200 İ.Ü. aXa) dozunda bir subkutan enjeksiyon. Bunu takiben en az 7 gün süreyle her 24 saatte bir. Hemokoagülasyon testleri gerekli deęildir.

### **Ortopedik cerrahide ve yüksek tromboemboli riski bulunan hastalar:**

Operasyondan 12 saat önce ve 12 saat sonra 0,4 ml (4.250 İ.Ü. aXa) dozunda bir subkutan enjeksiyon; daha sonra postoperatif dönem sırasında günde bir enjeksiyon.

Tedavi süresi, en az 10 gündür.

• **Derin ven trombozunun (DVT) tedavisinde** subkutan uygulamadan önce 3-5 gün süreyle yavaş infüzyonla intravenöz tedavi uygulanabilir.

**Derin ven trombozu (DVT):** Günde 0,6 ml (6.400 İ.Ü. aXa) dozunda iki subkutan enjeksiyon. Tedavi en az 7-10 gün boyunca sürdürülmelidir.

Bu tedaviden önce 3-5 gün süreyle yavaş i.v. infüzyonla 12.800 İ.Ü. aXa dozunda tedavi uygulanabilir.

Akut fazın ardından, tedavi s.c. yoldan günde 0,6 ml (6.400 İ.Ü. aXa) veya s.c. yoldan günde 0,4 ml (4.250 İ.Ü. aXa) dozu uygulanarak 10-20 gün daha sürdürülebilir.

**Post-flebitik sendrom, kronik venöz yetersizlik:** Hastalığın ağırlığına bağlı olarak her 24 saatte bir 0,6 ml (6.400 İ.Ü. aXa), 0,4 ml (4.250 İ.Ü. aXa) veya 0,3 ml (3.200 İ.Ü. aXa) dozunda bir subkutan enjeksiyon.

Tedavi süresi, en az 30 gündür.

**Akut yüzeyel tromboflebit, varikoflebit:** Hastalığın ağırlığına bağlı olarak 24 saatte bir 0,6 ml (6.400 İ.Ü. aXa), 0,4 ml (4.250 İ.Ü. aXa) veya 0,3 ml (3.200 İ.Ü. aXa) dozunda bir subkutan enjeksiyon.

Tedavi süresi, en az 20 gündür.

### **Enjeksiyon tekniği**

Enjeksiyon, sağ ve sol taraf dönüşümlü olarak kalçaların üst dış kadrantlarının veya anterolateral ve posterolateral abdominal kuşağın subkutan dokusuna yapılmalıdır.

İğne, operatörün başparmağı ile işaret parmağı arasında oluşturulan bir deri kıvrımının içine dikey olarak (yatay değil) tamamen sokulmalıdır.

Deri kıvrımı, enjeksiyonun sonuna kadar tutulmalıdır.

### **DOZ AŞIMI ve TEDAVİSİ**

Ürünü içeren özel aygıt nedeniyle doz aşımı olasılığı yoktur; ancak, kaza sonucu aşırı doz alındığında antikoagülan aktivitesiyle bağlantılı, normal olarak terapötik dozlarda görülmeyen etkiler (kanama) ortaya çıkabilir.

Bu etkiler, intravenöz yoldan protamin sülfat uygulanarak nötralize edilebilir; 0,1 ml **FLUXUM®**'u inhibe etmek için 0,6 ml protamin sülfat gereklidir.

### **SAKLAMA KOŞULLARI**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajı içinde, çocukların ulaşamayacağı bir yerde saklayınız.

### **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve AMBALAJ MUHTEVASI**

**FLUXUM® 3.200 İ.Ü. aXa/0,3 ml çözelti içeren kullanıma hazır şırınga; 2 ve 6 şırınga içeren ambalajlarda.**

### **PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ**

**FLUXUM® 4.250 İ.Ü. aXa/0,4 ml çözelti içeren kullanıma hazır şırınga; 2 ve 6 şırınga içeren ambalajlarda.**

**FLUXUM® 6.400 İ.Ü. aXa/0,6 ml çözelti içeren kullanıma hazır şırınga; 2 ve 6 şırınga içeren ambalajlarda.**

### **RUHSAT SAHİBİNİN İSİM ve ADRESİ**

GÜREL İLAÇ TİCARET A.Ş.

P.K. 301 34115 Sirkeci - İSTANBUL

### **RUHSAT TARİHİ ve NUMARASI**

26.12.1995 - 98/43

**ÜRETİM YERİ İSİM ve ADRESİ**

ALFA WASSERMANN S.p.A. - Alanno Scalo (PE) - İtalya.

**REÇETE İLE SATILIR.**

**Prospektüsün son güncellenme tarihi: 18.01.2006**