

# Informasi Untuk Pasien

## ENOXRIN®

### Enoksaparin Natrium

#### MENGANDUNG BABI

Baca seluruh isi leaflet ini dengan seksama sebelum Anda mulai menggunakan obat ini karena terdapat informasi penting untuk Anda.

- Simpan leaflet ini. Anda mungkin perlu membacanya kembali.
- Jika Anda memiliki pertanyaan, tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda.
- Obat ini diresepkan hanya untuk Anda. Jangan memberikannya kepada orang lain. Hal itu mungkin dapat merugikan mereka, meskipun gejala penyakitnya sama dengan Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan kepada dokter atau apoteker Anda. Termasuk efek samping yang mungkin belum terdapat dalam leaflet ini. Lihat bagian 4.

Leaflet ini memberikan informasi

1. Apa itu Enoxrin® dan digunakan untuk apa
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan Enoxrin®
3. Bagaimana cara menggunakan Enoxrin®
4. Kemungkinan efek samping
5. Bagaimana cara menyimpan Enoxrin®
6. Isi kemasan dan informasi lainnya

#### 1. Apa itu Enoxrin® dan digunakan untuk apa

Enoxrin® mengandung bahan aktif yang disebut enoksaparin natrium yang merupakan *low molecular weight heparin* (LMWH).

Enoxrin® bekerja dengan dua cara.

- 1) Menghentikan bertambah besarnya bekuan darah yang telah terjadi. Hal ini akan membantu proses penguraian dan menghentikan risiko yang membahayakan Anda.
- 2) Mencegah terjadinya bekuan pada darah Anda.

Enoxrin® dapat digunakan untuk:

- Mencegah terjadinya penyakit pembuluh darah vena karena terbentuknya bekuan darah, pada pembedahan dengan risiko sedang hingga tinggi.
- Mencegah terjadinya penyakit pembuluh darah vena karena terbentuknya bekuan darah, pada penderita yang mengalami keterbatasan gerak karena penyakit akut:
  - Gagal jantung tertentu
  - Gagal napas akut
  - Mengalami infeksi akut atau gangguan reumatik akut yang memiliki risiko terjadi bekuan darah vena
- Mencegah terbentuknya bekuan darah pada pipa mesin dialisa selama proses dialisis berlangsung (digunakan oleh penderita dengan gangguan ginjal berat) yang umumnya berlangsung sekitar 4 jam
- Pengobatan pada penyakit jantung tertentu yang disebut STEMI, sebagai tambahan untuk mengatasi bekuan darah dan dikombinasikan dengan obat pengencer darah, termasuk jika Anda akan menjalani kateterisasi jantung (PCI).

#### 2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan Enoxrin®

Jangan menggunakan Enoxrin®

- Jika Anda alergi terhadap enoksaparin natrium atau kandungan lain yang ada di dalam obat ini. Gejala alergi obat berupa: ruam, kesulitan menelan atau bernapas, pembengkakan pada bibir, wajah, tenggorokan atau lidah.
- Jika Anda alergi terhadap heparin atau *low molecular weight heparin* lainnya.
- Jika Anda pernah mengalami reaksi terhadap heparin yang menyebabkan jumlah sel pembeku (trombosit) Anda sangat menurun
- Gangguan jantung akibat infeksi
- Gangguan fungsi ginjal berat

- Pendarahan otak
- Jika Anda mengalami pendarahan hebat atau memiliki kondisi dengan risiko pendarahan, termasuk jika Anda baru saja mengalami stroke dengan pendarahan.
- Jika Anda sedang menggunakan enoksaparin natrium untuk mengatasi bekuan darah di dalam tubuh Anda dan berencana untuk menjalani anestesi spinal atau epidural atau pungsi lumbal dalam 24 jam.

Obat ini tidak dianjurkan untuk digunakan pada kondisi:

- Stroke dengan pendarahan
- Tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol
- Stroke tanpa pendarahan yang luas dengan atau tanpa gangguan kesadaran
- Gagal ginjal ringan-sedang

#### Peringatan dan Perhatian

Konsultasikan kepada dokter atau apoteker Anda sebelum menggunakan Enoxrin®, jika:

- Anda akan menjalani anestesi dengan suntikan di daerah tulang pelangkang. Seperti obat lain untuk mencegah bekuan darah, walaupun jarang terjadi, tetapi pernah dilaporkan terjadinya bekuan darah pada tulang belakang yang mengakibatkan kelumpuhan jangka panjang atau permanen
- Risiko terjadinya pendarahan pernah terjadi pada situasi berikut:
  - berusia lanjut terutama jika memiliki gangguan ginjal karena usia
  - gagal ginjal
  - berat badan kurang dari 40 kg
  - lama pengobatan lebih dari 10 hari
  - tidak patuh pada rekomendasi pengobatan
  - pengobatan bersama dengan obat lain yang dapat meningkatkan risiko pendarahan
- Risiko terjadinya penurunan faktor pembekuan darah yang disebut HIT, jika pernah mendapatkan obat serupa dan mengalami:
  - kembali terjadi bekuan darah yang sedang diobati
  - terjadi berbagai gangguan (paru-paru, jantung, anggota gerak bagian bawah) yang berhubungan dengan terjadinya bekuan darah

#### Anak-anak

Tidak direkomendasikan untuk digunakan pada anak-anak

#### Pasien dengan katup jantung mekanis

Belum ada data lengkap. Namun pernah dilaporkan terjadinya bekuan darah pada pasien dengan katup jantung mekanis yang menggunakan obat ini

#### Wanita hamil

Risiko terjadinya sumbatan karena bekuan darah mungkin lebih tinggi

#### Obesitas

Risiko terjadinya sumbatan karena bekuan darah mungkin lebih tinggi

#### Obat lain dan Enoxrin®

Tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda jika Anda sedang atau mungkin sedang menggunakan obat lain.

- Warfarin – digunakan untuk mengencerkan darah
- Aspirin (juga dikenal sebagai asam asetil salisilat atau ASA), clopidogrel atau obat lain yang digunakan untuk mencegah terbentuknya darah beku (lihat bagian 3, "Mengganti obat antikoagulan")
- Dekstran – digunakan sebagai pengganti darah
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak atau obat lain yang diketahui sebagai *non-steroidal*

*anti-inflammatory* (NSAID) yang digunakan untuk mengatasi nyeri dan pembengkakan pada artritis dan kondisi lainnya

- Prednisolon, deksametason atau obat lain yang digunakan untuk mengatasi asma, artritis rematoid dan kondisi lainnya
- Obat yang menyebabkan peningkatan jumlah kalium dalam darah seperti garam kalium, diuretika (*water pills*), beberapa jenis obat jantung.

#### Operasi dan anestesi

Jika Anda akan menjalani pungsi lumbal atau operasi yang menggunakan anestesi spinal atau epidural, beritahu dokter bahwa Anda sedang menggunakan Enoxrin®. Lihat "Jangan menggunakan Enoxrin®". Informasikan pula jika Anda memiliki masalah tulang belakang atau pernah menjalani operasi tulang belakang.

#### Hamil dan menyusui

Jika Anda sedang hamil atau menduga sedang hamil atau sedang merencanakan kehamilan, konsultasikan kepada dokter atau apoteker Anda sebelum menggunakan obat ini.

Jika Anda sedang hamil dan memiliki masalah katup jantung mekanis, Anda mungkin memiliki peningkatan risiko untuk mengalami pembekuan darah. Dokter harus mendiskusikannya dengan Anda.

Jika Anda sedang menyusui atau berencana untuk menyusui, konsultasikan kepada dokter sebelum menggunakan obat ini.

#### Mengemudi dan menjalankan mesin

Enoxrin® tidak mempengaruhi kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin.

#### 3. Bagaimana cara menggunakan Enoxrin®

Selalu gunakan obat ini sesuai dengan petunjuk dokter atau apoteker Anda. Pastikan kepada dokter atau apoteker jika Anda merasa ragu.

#### Pemberian obat ini

- Pemberian obat ini biasanya dilakukan oleh dokter atau perawat karena dilakukan melalui suntikan.
- Enoxrin® biasanya disuntikkan ke bawah kulit (subkutan).
- Enoxrin® dapat disuntikkan ke dalam pembuluh darah (intravena) setelah mengalami jenis serangan jantung atau operasi tertentu.
- Enoxrin® dapat diberikan melalui pipa yang menyalurkan darah keluar dari tubuh pasien (pipa arterial) pada awal sesi dialisa.

**Jangan menyuntikkan Enoxrin® ke dalam otot.**

#### Berapa banyak yang akan diberikan kepada Anda.

- Dokter akan menentukan berapa dosis yang akan diberikan kepada Anda. Jumlahnya tergantung pada alasan obat ini diberikan.
- Jika Anda memiliki masalah dengan ginjal, Anda mungkin akan menerima dosis yang lebih sedikit.

#### 4. Kemungkinan efek samping

Seperti obat lain yang serupa (obat yang mengurangi pembekuan darah), Enoxrin® dapat mengakibatkan pendarahan derajat ringan hingga berat.

Jika Anda mengalami pendarahan yang tidak dapat berhenti dengan sendirinya atau Anda merasakan gejala pendarahan yang berlebihan (sangat lemah, lelah, pucat, pusing, sakit kepala atau pembengkakan tanpa sebab yang jelas), segera hubungi dokter.

Dokter mungkin akan melakukan pemantauan lebih ketat atau mengganti obat Anda.

Hentikan Enoxrin® dan segera konsultasikan dengan dokter jika Anda mengalami reaksi alergi berat (seperti kesulitan bernapas, pembengkakan bibir, mulut, tenggorokan atau mata).

Anda harus segera menghubungi dokter jika

- Anda mengalami tanda penyumbatan pembuluh darah oleh bekuan darah, seperti:
  - nyeri keram, kemerahan, hangat atau bengkak pada salah satu tungkai Anda –

ini adalah gejala-gejala dari trombosis vena dalam

-sesak napas, nyeri dada, hilang kesadaran atau batuk darah – ini adalah gejala-gejala dari emboli pulmonal

- Jika Anda memiliki ruam yang terasa nyeri, berasal dari bintik berwarna merah gelap di bawah kulit yang tidak menghilang ketika diberi tekanan di daerah sekitarnya.

Dokter mungkin akan meminta Anda untuk melakukan pemeriksaan jumlah trombosit.

#### Daftar kemungkinan efek samping:

**Sangat umum** (dapat terjadi melebihi 1 dari 10 orang)

- Pendarahan (misalnya lebam hingga pendarahan lambung)
- Peningkatan enzim hati

**Umum** (dapat terjadi hingga 1 dari 10 orang)

- Bercak merah muda, lebam atau nyeri pada lokasi suntikan. Ini cenderung terjadi pada area kulit di mana Anda mendapatkan suntikan enoxrin
- Ruam kulit (gatal-gatal, urtikaria)
- Jumlah trombosit dalam darah tinggi.

**Tidak umum** (dapat terjadi hingga 1 dari 100 orang)

- Ruam kulit yang luas dan berwarna merah dengan bentuk tidak teratur, dengan atau tanpa gelembung.

**Jarang** (dapat terjadi hingga 1 dari 1.000 orang)

- Reaksi alergi berat. Gejalanya dapat meliputi: ruam, gangguan menelan atau bernapas, pembengkakan pada bibir, wajah, tenggorokan atau lidah
- Peningkatan kalium dalam darah. Ini umumnya terjadi pada penderita gangguan ginjal atau diabetes. Dokter dapat mengetahuinya dengan melakukan pemeriksaan darah.

Efek samping lain yang pernah dilaporkan, tetapi tidak diketahui frekuensinya:

- Sakit kepala
- Terbentuknya bekuan darah pada tulang belakang pada pasien yang menjalani anestesi melalui area tulang belakang yang mengakibatkan gangguan saraf ringan hingga berat, termasuk kelumpuhan
- Anemia
- Eosinofil darah meningkat, menghilang dengan dihentikannya pengobatan
- Kematian kulit di daerah suntikan
- Rambut rontok hingga kebotakan
- Kepadatan tulang menurun (Osteoporosis)

#### Pelaporan efek samping

Jika Anda mengalami efek samping, beritahukan pada dokter atau apoteker Anda. Termasuk efek samping yang mungkin tidak terdapat pada leaflet ini.

#### Tanda dan gejala kelebihan dosis

Penggunaan obat ini dalam jumlah besar melalui suntikan mungkin dapat mengakibatkan pendarahan. Jika Anda mengalami hal ini, segera datang ke rumah sakit.

#### 5. Bagaimana cara menyimpan Enoxrin®

Simpan pada suhu di bawah 30° C

Jangan dibekukan

#### 6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Terdapat 2 kemasan dengan alat suntik siap pakai:

- *Prefilled syringes* 4000 anti-Xa IU/0,4 mL; kotak isi 2 No. Reg.

- *Prefilled syringes* 6000 anti-Xa IU/0,6 mL; kotak isi 2 No. Reg.

#### HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh : JSC FARMAK - UKRAINE

Untuk : PT.LAPI LABORATORIES, SERANG-INDONESIA

# ENOXRIN<sup>®</sup>

## Enoksaparin natrium

4000anti-Xa IU/0,4 ml
6000anti-Xa IU/0,6 ml

<b>MENGANDUNG BABI</b>
------------------------

#### Komposisi

Kandungan aktif: enoksaparin natrium.

Pelarut : air untuk injeksi.

Tiap ml larutan mengandung 10000 anti-Xa IU setara dengan 100 mg enoksaparin natrium . Satu mg (0,01 ml) enoksaparin natrium setara dengan 100 anti-Xa IU. Enoksaparin natrium 4000 anti-Xa IU setara dengan 40 mg. Enoksaparin natrium 6000 anti-Xa IU setara dengan 60 mg.

#### FARMAKOLOGI

#### Farmakodinamik

AGEN ANTITROMBOTIK (B01AB05)

Enoksaparin adalah heparin dengan berat molekul rendah (*LMWH=low molecular weight heparin*) sehingga aktivitas antitrombotik dan antikoagulannya telah dibedakan dari heparin standar. Enoksaparin memiliki aktivitas anti-Xa dengan perbandingan lebih tinggi dari aktivitas anti IIa (atau antitrombin). Pada enoksaparin perbandingan keduanya adalah 3,6.

Seperti pada heparin standar, antivitas anti-Xa dan anti IIa dari enoksaparin berasal dari efek antitrombotiknya.

-Pada dosis profilaktik tidak mempengaruhi aPTT secara signifikan.

-Pada dosis kuratif, aPTT dapat memanjang dari 1,5 – 2,2 kali dari waktu kontrol pada puncak aktivitas. Perpanjangan ini mencerminkan aktivitas residual antitrombin.

#### Farmakokinetik

Parameter farmakokinetik enoksaparin ditetapkan berdasarkan waktu aktivitas anti-Xa dan anti-IIa plasma pada dosis yang direkomendasikan setelah penyuntikan subkutan (SC) tunggal dan pengulangan, serta penyuntikan intravena (IV) tunggal.

#### Bioavailabilitas

Pemberian enoksaparin secara subkutan dapat diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (mendekati 100%). Puncak aktivitas ini (dengan indikator anti-Xa IU) adalah 0,18±0,04 (setelah pemberian 2000 anti-Xa IU), 0,43±0,11 (setelah pemberian 4000 anti-Xa IU) pada terapi profilaktik dan 1,01±0,14 (setelah pemberian 10000 anti-Xa IU) pada terapi kuratif. Farmakokinetik enoksaparin tampak linier sepanjang rentang dosis yang direkomendasikan. Variabilitas intra-pasien dan antar-pasien rendah.

Setelah pemberian berulang 4000 anti-Xa IU, 1 kali/hari secara subkutan, *steady state* tercapai pada hari kedua dengan rata-rata aktivitas enoksaparin sekitar 15% lebih tinggi dibanding dengan yang dicapai setelah pemberian dosis tunggal saja. Nilai *steady state* aktivitas enoksaparin telah diperhitungkan dengan baik dalam farmakokinetik dosis tunggal.

Setelah pemberian berulang 100 anti-Xa IU/kg, 2 kali /hari secara subkutan, *steady state* tercapai antara hari ke-3 dan 4 dengan *mean exposure* sekitar 65% lebih tinggi dibandingkan setelah pemberian dosis tunggal, dan dengan aktivitas anti-Xa maksimal dan minimal masing-masing sekitar 1,2 dan 0,52 anti-Xa/ml. Perbedaan *steady state* ini sesuai dengan farmakokinetik enoksaparin natrium, dan berada di dalam lingkup terapi. Aktivitas anti-IIa plasma setelah penyuntikan SC kira-kira 10 kali lipat lebih rendah dibandingkan dengan aktivitas anti-Xa. Maksimal aktivitas anti-IIa secara rata-rata sekitar 3-4 jam setelah suntikan SC dan mencapai 0,13 anti IIa IU/ml setelah pemberian berulang 100 anti-Xa IU/kg, 2 kali/hari.

Tidak ada interaksi farmakokinetik ketika enoksaparin ditambahkan sebagai pendamping pada agen trombolitik lainnya.

#### Distribusi

Volume distribusi dari aktivitas anti-Xa enoksaparin sekitar 5 liter, mendekati volume darah.

#### Metabolisme

Enoksaparin natrium terutama dimetabolisme di dalam hati (desulfatasi dan depolimerisasi).

#### Eliminasi

Setelah penyuntikan SC, waktu paruh eliminasi aktivitas anti-Xa lebih tinggi pada LMWH daripada heparin yang tidak terfraksi. Enoksaparin memperlihatkan pola eliminasi monofasik dengan waktu paruh sekitar 4 jam setelah suntikan SC tunggal hingga sekitar 7 jam setelah dosis ulang. Pada LMWH, penurunan aktivitas anti-IIa dalam plasma terjadi lebih cepat daripada aktivitas anti-Xa.

Enoksaparin dan metabolitnya dieliminasi melalui ginjal (mekanisme tidak jenuh) dan empedu. Jumlah pembersihan anti-Xa melalui ginjal sekitar 10% dari dosis pemberiannya dan ekskresi renal total terhadap kandungan aktif dan non-aktif adalah 40% dari dosispemberian.

#### Populasi khusus

Usia lanjut dengan menurunnya fungsi ginjal secara fisiologis pada populasi ini, eliminasi terjadi lebih lambat. Namun, hal ini tidak mempengaruhi dosis dan jadwal pemberian obat pada penatalaksana profilaktik, selama fungsi ginjal penderita tersebut masih dalam batas yang dapat diterima, misalnya hanya sedikit terganggu. Penentuan status fungsi ginjal dengan rumus *Cockcroft* perlu dilakukan pada penderita di atas 75 tahun sebelum memulai pengobatan dengan LMWH (lihat bagian *Peringatan dan Perhatian*). (ENOXRIN<sup>®</sup> 6000 anti-Xa IU/0,6 ml) Pada penderita gagal ginjal ringan sampai sedang (bersihan kreatinin >30 ml/menit: Pada kasus tertentu mungkin diperlukan pemantauan aktivitas anti-faktor Xa pada sirkulasi untuk mencegah overdosis ketika enoksaparin diberikan sebagai terapi kuratif.

#### Hemodialisis (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml)

LMWH disuntikkan ke jalur arterial dari sirkuit dialisis dengan dosis yang sesuai untuk mencegah koagulasi pada sirkuit tersebut.

Parameter farmakokinetik tetap sama, prinsipnya tidak ada perubahan, kecuali pada kasus over dosis atau di mana obat masuk ke dalam sirkulasi umum, menyebabkan tingginya aktivitas anti-Xa yang berhubungan dengan fase akhir gagal ginjal.

#### Kehamilan (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml)

LMWH kemungkinan tidak dapat melewati sawar plasenta, namun data yang memadai belum tersedia.

#### INDIKASI

ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml

-Terapi profilaktik penyakit tromboembolik vena pada pembedahan dengan risiko sedang hingga tinggi.
-Terapi profilaktik trombosis vena bagian dalam pada penderita yang terbaring di tempat tidur karena kondisi medis akut:

- Gagal jantung (NYHA kelas III atau IV)
- Gagal napas akut
- Episode infeksi akut atau gangguan rematik akut yang disertai oleh paling sedikit satu risiko lain dari faktor tromboembolisme vena

-Mencegah terjadinya bekuan darah pada sirkulasi ekstrakorporeal selama hemodialisa (umumnya berlangsung selama 4 jam atau kurang).

ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml

Terapi infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI)sebagai tambahan pada penatalaksanaan trombolitik dan dikombinasikan dengan anti terapi agregasi, termasuk penderita yang akan menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI).

#### DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml : **Subkutan** (kecuali untuk indikasi hemodialisa). ENOXRIN<sup>®</sup> 6000anti-Xa IU/0,6 ml : **Subkutan** (kecuali untuk penderita infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI) yang harus dilakukan dengan IV bolus). Sediaan ini adalah untuk dewasa.

Sesuai melakuan suntikan secara IM.

Satu mililiter solusi untuk injeksi setara dengan enoksaparin 10000 anti-Xa IU.

#### Metode injeksi subkutan

Tersedia dalam bentuk suntikan *prefilled* yang telah terisi dan siap pakai: jangan menekan *plunger* untuk mengeluarkan gelembung udara sebelum melakukan penyuntikan.

Dosis enoksaparin yang akan disuntikkan harus disesuaikan dengan berat badan penderita dan kelebihan cairan obat harus dikeluarkan sebelum penyuntikan. Bila tidak ada kelebihan yang perlu dikeluarkan, jangan mengeluarkan gelembung udara apapun sebelum melakukan penyuntikan.

Enoksaparin harus diberikan melalui suntikan ke dalam jaringan subkutan. Penderita sebaiknya dalam posisi terlentang. Pilih satu lokasi suntikan di area anterolateral kiri atau kanan dari dinding abdomen posterolateral. Amankan area suntikan dengan menjepit kulit abdomen menggunakan jempol dan telunjuk sepanjang penyuntikan, masukkan seluruh bagian jarum dengan arah tegak lurus terhadap permukaan kulit.

#### Rekomendasi umum

Selama penatalaksanaan dengan enoksaparin perlu dilakukan pemantauan nilai trombotis, mengingat risiko terjadinya trombotisopenia akibat heparin (HIT=*heparin-induced thrombocytopenia*) (lihat bagian *Peringatan dan Perhatian*). Terapi kuratif thrombosis vena dalam (TVD), dengan atau tanpa emboli pulmonal, tanpa tanda kegawatan klinis.

Setiap kecurigaan adanya thrombosis vena dalam, harus segera dipastikan dengan pemeriksaan yang memadai.

**Penatalaksanaan profilaktik terhadap penyakit tromboembolik vena pada pembedahan** (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml):

Sesuai aturan umum, rekomendasi ini ditujukan pada pembedahan dengan anestesi umum.

Untuk anestesi spinal dan epidural, pemanfaatan enoksaparin sebagai tatalaksana pre-operatif harus mempertimbangkan teori kemungkinan meningkatnya risiko hematoma spinal (lihat bagian *Perhatian*).

*Jadwal pemberian*: satu suntikan per hari.

*Dosis*: penentuan dosis berdasarkan risiko yang berhubungan dengan kondisi penderita dan jenis pembedahan.

**Pembedahan dengan risiko trombogenik sedang** : pada pembedahan dengan risiko trombogenik sedang dan pada penderita yang tidak memiliki risiko tinggi tromboemboli, pencegahan efektif pada dosis injeksi 2000 anti-Xa IU/hari (0,2 ml).

**Pembedahan dengan risiko trombogenik tinggi** :

- Pembedahan panggul dan lutut: 4000 anti-Xa IU (0,4 ml) satu suntikan /hari.
- Kondisi lainnya : ketika timbul kemungkinan meningkatnya risiko tromboemboli vena yang berkaitan dengan jenis pembedahan (khususnya bila ada riwayat kanker) dan/atau berhubungan dengan penderita (khususnya bila ada riwayat tromboemboli vena), penatalaksanaan dosis profilaktik dapat dianggap sebagai pembedahan risiko tinggi, yaitu seperti pada pembedahan panggul dan lutut.

*Jangka waktu pemberian*: penggunaan LMWH harus dipertahankan, bersamaan dengan metode standar penggunaan balutan elastis pada tungkai, hingga penderita sepenuhnya aktif dan dapat menjalani rawat jalan.

-Pada pembedahan umum, jangka waktu pemberian LMWH <10 hari, kecuali ada risiko khusus penderita untuk mengalami tromboemboli vena (lihat bagian *Perhatian, pemantauan trombotis*).

-Telah terbukti adanya manfaat terapi penatalaksanaan profilaktik setelah pembedahan panggul dengan injeksi enoksaparin 4000 anti-Xa IU/hari selama 4 sampai 5 minggu.

-Pada penderita yang tetap memiliki risiko tromboemboli vena setelah menjalani terapi selama jangka waktu yang direkomendasikan tersebut, perlu dipertimbangkan untuk meneruskan penatalaksanaan profilaktik, terutama dengan pemberian antikoagulan oral. Namun manfaat klinis terapi jangka panjang dengan LMWH atau antikoagulan oral belum dievaluasi.

**Penatalaksanaan profilaktik terhadap trombosis vena bagian dalam pada penderita yang menjalani perawatan di tempat tidur karena kondisi medis akut** (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml) :

*Dosis* : 40 mg atau 4000 anti-Xa IU/0,4 ml satu suntikan SC/hari.

*Jangka waktu pemberian*: 6-14 hari. Bila ada data mengenai efektivitas dan keamanan profilaksis untuk penggunaan lebih dari 14 hari. Bila risiko tromboemboli vena tetap ada, memperpanjang masa terapi profilaktik, terutama dengan antikoagulan oral perlu dipertimbangkan.

**Pencegahan bekuan darah sirkulasi ekstrakorporeal/hemodialisa** (ENOXRIN<sup>®</sup> 4000anti-Xa IU/0,4 ml) :

**Injeksi intravaskular** (pada jalur arterial dari sirkuit dialisis).

Pada penderita yang menjalani hemodialisa berulang, pencegahan, bekuan darah pada sistem purifikasi ekstrarenal dilakukan dengan menyuntikkan 100 anti-Xa IU/kg ke dalam jalur arterial dari sirkuit dialisis sebagai dosis awal pada permulaan sesi. Dosis tersebut diberikan dalam bentuk injeksi bolus intravaskular tunggal, yang hanya diperuntukkan bagi sesi hemodialisa yang tidak lebih dari 4 jam. Jika didapati cincin fibrin pada peralatan dialisa, dapat diberikan dosis tambahan 50-100 anti-Xa IU/kg dengan mempertimbangkan sisa waktu yang masih diperlukan untuk menyelesaikan sesi hemodialisa tersebut. Pada pasien hemodialisa dengan risiko tinggi pendarahan (terutama dialisis

sebelum dan sesudah pembedahan) atau dengan pendarahan aktif, sesi dialisa mungkin dijalankan dengan memberikan dosis 50 anti-Xa IU/kg (akses vaskular ganda) atau 75 anti-Xa IU/kg (akses vaskular tunggal).

**Penatalaksanaan kuratif pada trombosis vena bagian dalam (TVD), dengan atau tanpa emboli pulmonal, tanpa gejala klinis berat** (ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml) :

Dugaan adanya trombosis vena bagian dalam harus segera dipastikan dengan pemeriksaan yang memadai.

*Jadwal pemberian*: dua suntikan/hari dengan interval 12 jam.

*Dosis*: 100 anti-Xa IU/kg/kali.

Dosis LMWH pada penderita dengan berat badan >100 kg atau <40 kg belum dievaluasi. Efektivitas LMWH pada penderita >100 kg mungkin sedikit lebih lambat, dan risiko pendarahan mungkin lebih tinggi pada penderita dengan berat badan <40 kg. Pemantauan klinis khusus harus dilakukan pada penderita ini.

*Jangka waktu penatalaksanaan TVD*: terapi dengan LMWH harus sesegera mungkin digantikan dengan terapi antikoagulan oral, kecuali ada kontra indikasi. Penggunaan LMWH tidak boleh lebih dari 10 hari, termasuk waktu yang dibutuhkan untuk mencapai dosis efek antikoagulan oral yang diperlukan, kecuali jika ini sulit untuk diperoleh (lihat bagian *Perhatian, pemantauan trombotis*). Terapi antikoagulan oral kemudian harus sesegera mungkin dimulai.

**Penatalaksanaan kuratif pada angina tidak stabil/infark miokard dengan gelombang non-Q** (ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml) :

Enoksaparin dengan dosis 100 anti-Xa IU/kg secara SC dua kali/hari dengan interval 12 jam , dikombinasikan dengan aspirin (dosis rekomendasi: 75-325 mg oral, setelah pemberian dosis awal minimal sebesar 160 mg). Lama pemberian yang direkomendasikan adalah 2-8 hari, hingga kondisi klinis penderita stabil.

**Penatalaksanaan miokard infark akut dengan elevasi ST yang dikombinasikan dengan agen trombolitik pada penderita yang akan menjalani/tidak menjalani angioplasti koroner** (ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml) :

Dosis inisial injeksi IV bolus sebanyak 3000 anti-Xa IU dilanjutkan dengan suntikan SC 100 anti-Xa IU/kg dalam waktu 15 menit, kemudian dilanjutkan tiap 12 jam (dengan maksimal 10000 anti-Xa IU untuk dua dosis SC yang pertama). Dosis awal enoksaparin harus diberikan 15 menit sebelum dan 30 menit sesudah terapi trombolitik dimulai (baik khusus fibrin atau tidak). Lama pengobatan yang direkomendasikan adalah 8 hari, atau sampai dengan penderita keluar dari perawatan bila masa perawatan kurang dari 8 hari.

Terapi konkomitan: segera setelah munculnya gejala, pemberian aspirin harus sesegera mungkin dilakukan, dan dosis dipertahankan antara 75-325 mg/hari selama paling sedikit 30 hari, kecuali ada indikasi lain.

Penderita yang menjalani angioplasti koroner:

-Suntikan enoksaparin SC terakhir kali diberikan kurang dari 8 jam sebelum pengisian balon. Tidak diperlukan tambahan dosis.

-Jika suntikan SC terakhir telah diberikan lebih dari 8 jam setelah pengisian balon, perlu diberikan enoksaparin 30 anti-Xa IU/kg secara IV bolus. Untuk ketepatan volume suntikan, direkomendasikan pengenceran obat menjadi 300 IU/ml (0,3 ml enoksaparin diencerkan dalam 10 ml) (lihat tabel berikut).

<i>Volume injeksi pada pasien angioplasti koroner</i>		
Berat	Dosis yang dibutuhkan	Volume injeksi jika diencerkan menjadi 300 IU/ml (0,3 ml enoksaparin diencerkan dengan 10 ml)
Kg	IU	ml
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

Pada penderita usia 75 tahun atau lebih yang diterapi untuk infark miokard akut dengan elevasi ST, dosis awal suntikan IV bolus tidak diberikan. Pemberian dilakukan dengan suntikan SC 75 anti-Xa IU/kg setiap 12 jam (maksimal 7500 anti-Xa IU untuk dua suntikan pertama).

#### KONTRA INDIKASI

**Jangan menggunakan produk medis ini pada kondisi berikut :**

- Hipersensitif terhadap enoksaparin, heparin atau turunannya, termasuk LMWH.
- Riwayat trombotisopeni akibat enoksaparin atau segala jenis heparin, baik yang disebabkan oleh heparin standar maupun LMWH (lihat bagian Peringatan dan Perhatian).
- Pendarahan atau kecenderungan untuk mengalami pendarahan berhubungan dengan terganggunya hemostasis (pencegalkan terhadap kontra indikasi ini mungkin diberikan pada koagulasi intravaskular diseminata, jika tidak berhubungan dengan terapi heparin) (lihat bagian Peringatan dan Perhatian).
- Lesi organik yang cenderung dapat berdarah.
- Pendarahan aktif yang nyata secara klinis.

*ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml*

-Endokarditis infeksius akut (kecuali yang terjadi pada pemakaian mekanikal protesa).

-Karena tidak tersedianya data, gagal ginjal berat (pembersihan kreatinin <30 ml/menit), kecuali pada dialisis yang merupakan kasus khusus), pada kasus ini menggunakan heparin yang tidak terfraksi.

*ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml*

-Pendarahan intra serebral.

-Karena tidak tersedianya data, gagal ginjal berat (pembersihan kreatinin sekitar 30 ml/menit dengan rumus *Cockcroft*), kecuali pada kasus khusus penderita dialisa. Pada penderita dengan gagal ginjal berat harus menggunakan heparin yang tidak terfraksi.

Karena perhitungannya menggunakan rumus *Cockcroft*, harus menggunakan berat badan terbaru (lihat bagian Peringatan dan Perhatian).

-Anestesi spinal atau epidural tidak boleh dilakukan selama menjalani terapi kuratif dengan LMWH.

**Produk medis ini tidak direkomendasikan pada kasus berikut:**

- Stroke hemoragik. (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml)
- Hipertensi arterial yang tidak terkontrol. (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml)
- Stroke iskemik akut yang luas dengan/tanpa gangguan kesadaran. Jika stroke disebabkan oleh emboli, enoksaparin tidak boleh diberikan dalam kurun waktu 72 jam setelah kejadian. Efektivitas kuratif dari LMWH belum diketahui sepenuhnya, terlepas dari penyebab, luas maupun tingkat keparahan infark serebri secara klinis. (ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml)
- Endokarditis infeksius akut (kecuali pada beberapa kondisi emboli jantung). (ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml)
- Gagal ginjal ringan-sedang (bersihan kreatinin 30-60 ml/menit). (ENOXRIN<sup>®</sup> 4000anti-Xa IU/0,4 ml dan ENOXRIN<sup>®</sup>6000anti-Xa IU/0,6 ml))

Atau digunakan bersamaan dengan (lihat bagian Interaksi Obat):

- AsetiI salisilat (pada terapi analgesik, antipiretik maupun anti-inflamasi).
- NSAID (pemberian sistemik).
- Dextran 40 (pemberian parenteral).
- Ticlopidine (ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml)

#### PERINGATAN DAN PERHATIAN

#### PERINGATAN

Penghitungan: konsentrasi dari berbagai jenis heparin berat molekul rendah menggunakan sistem yang berbeda yaitu *non equivalent unit* atau mg. Karena itu diperlukan perhatian khusus dan instruksi spesifik untuk masing-masing produk harus diikuti dengan tepat.

**Anestesi spinal/epidural** (hanya untuk ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml)

Seperti halnya pada antikoagulan lain, ada namun jarang sekali dilaporkan terjadinya hematoma spinal setelah pemberian enoksaparin selama berjalannya anestesi spinal/epidural, mengakibatkan paralisis jangka panjang atau permanen. Risiko yang jarang terjadi ini mungkin akan meningkat pada pemakaian kateter epidural yang lama, pasca pembedahan.

**Risiko pendarahan**

Dosis rekomendasi yang telah ditentukan harus diikuti dengan tepat (dosis dan jangka waktu pemakaian). Kelailaian dalam mengikuti rekomendasi tersebut dapat mengakibatkan pendarahan, khususnya pada penderita dengan risiko tinggi (lanjut usia, penderita dengan gagal ginjal, dan lain-lain).

Pendarahan serius pernah dilaporkan pada situasi berikut:

- penderita lanjut usia, khususnya dengan kerusakan ginjal akibat usia.
- penderita dengan gagal ginjal.
- berat badan <40 kg.
- terapi berlangsung lebih dari 10 hari, di luar jangka waktu yang direkomendasikan.
- tidak patuh pada rekomendasi terapi.
- pemakaian bersama dengan obat lain yang meningkatkan risiko pendarahan (lihat bagian *Interaksi Obat*).

Setiap saat perlu dilakukan pemantauan khusus bagi penderita usia lanjut dan/atau penderita gagal ginjal, seperti halnya pada perpanjangan terapi melebihi 10 hari. Pengujian aktivitas anti-Xa mungkin perlu dilakukan pada kasus tertentu untuk mendeteksi akumulasi obat (lihat bagian *Peringatan dan Perhatian*).

**Risiko trombotisopenia akibat heparin (HIT=heparin induced thrombocytopenia)** Jika penderita yang diterapi dengan LMWH (baik pada dosis kuratif maupun preventif) mengalami komplikasi trombotik seperti:

- eksaserbasi trombosis yang sedang diterapi,
  - flebitis,
  - emboli pulmonal,
  - iskemia akut anggota tubuh bagian bawah,
  - atau bahkan infark miokard atau stroke iskemik,
- harus diduga adanya HIT dan segera dilakukan pemeriksaan nilai trombosit (lihat bagian *Peringatan dan Perhatian*).

#### Anak-anak :

Tidak ada data relevan yang tersedia, LMWH tidak direkomendasikan untuk anak-anak.

**Katup jantung prostetik mekanis** (hanya untuk ENOXRIN<sup>®</sup>4000anti-Xa IU/0,4 ml): Penggunaan enoksaparin untuk mencegah terjadinya tromboemboli pada penderita dengan katup jantung prostetik mekanis belum dipelajari secara spesifik. Namun pernah terjadi beberapa kasus trombosis pada penderita yang menggunakan katup jantung prostetik mekanis dan mendapatkan terapi enoksaparin sebagai profilaksis trombosis.

#### Wanita hamil:

Pernah terjadi kasus trombosis pada wanita hamil yang menggunakan katup jantung prostetik mekanik dan mendapatkan enoksaparin untuk mengurangi risiko terjadinya tromboemboli, yang berlanjut menimbulkan sumbatan pada katup dan berakibat fatal bagi ibu dan fetus. Karena itu risiko terjadinya tromboemboli pada populasi ini mungkin lebih tinggi.

**Penatalaksanaan profilaktik pada kondisi akut medis** (hanya untuk ENOXRIN<sup>®</sup> 4000anti-Xa IU/0,4 ml) :

-Pada episode akut penyakit infeksi tulang-sendi, tata laksana profilaktik hanya diberikan bila kondisi tersebut disertai dengan setidaknya satu dari faktor risiko tromboembolik vena berikut ini:

- usia > 75 tahun,
- kanker,
- riwayat tromboemboli vena,
- obesitas,
- terapi hormon,
- gagal jantung,
- gagal napas kronik.

-Pada profilaktik medis, sangat terbatas pengalaman klinis terhadap penderita di atas 80 tahun yang berat badannya di bawah 40 kg.

#### PERHATIAN

#### Seperti halnya

sebagai semua jenis antikoagulan, dapat timbul pendarahan (lihat bagian *Efek Samping*). Bila terjadi pendarahan, perlu dicari sumber pendarahannya dan dilakukan penanganan semestinya.

#### Fungsi ginjal

Sebelum memulai pemakaian LMWH, harus dilakukan evaluasi fungsi ginjal, terutama pada penderita usia 75 tahun ke atas dengan pengukuran pembersihan kreatinin menggunakan rumus *Cockcroft* dan didasarkan pada berat badan terbaru: Penderita pria: pembersihan kreatinin = (140-usia) x berat badan / (0,814 x kreatinin serum) di mana usia menggunakan satuan tahun, berat badan dalam kg dan kreatinin serum menggunakan µmol/l.

Rumus ini perlu disesuaikan pada penderita wanita dengan mengalikan hasil yang diperoleh dengan 0,85.

Bila kreatinin serum menggunakan satuan mg/ml, nilai tersebut harus dikalikan dengan faktor 8,8.

Kontraindikasi penggunaan LMWH sebagai terapi kuratif pada penderita yang didiagnosa dengan gagal ginjal berat (pembersihan kreatinin sekitar 30 ml/mnt) (lihat bagian *Kontra Indikasi*).

## Obesitas

Penderita dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya tromboemboli. Keamanan dan efektivitas untuk terapi profilaktik bagi penderita obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) belum diketahui sepenuhnya dan belum ada konsensus yang mengatur dosis penggunaannya. Karena itu pada penderita obesitas perlu dilakukan pemantauan seksama untuk mengantisipasi tanda dan gejala tromboemboli.

## Test laboratorium

### \*Pemantauan trombosit

Trombositopenia akibat heparin (HIT).

Terdapat risiko serius, terkadang bersifat trombogenik, yaitu trombositopenia akibat heparin (dilaporkan terjadi pada heparin yang tidak terfraksi dan lebih jarang terjadi pada LMWH) yang merupakan reaksi imunologi, dikenal dengan HIT tipe II (lihat bagian Efek Samping).

Dengan adanya risiko tersebut, hitung trombosit harus dilakukan tanpa memperhatikan indikasi terapi atau pun dosis yang diberikan.

Hitung trombosit harus dilakukan sebelum pemberian atau paling lambat dalam 24 jam sesudah pemberian inisiasi, kemudian dua kali dalam seminggu selama penatalaksanaan standar.

Pada terapi jangka panjang dengan enoksaparin natrium 4000anti-Xa IU/0,4 ml dalam kasus tertentu (misal bedah panggul, trimester kedua dan ketiga dari kehamilan risiko tinggi) juga diperlukan pemeriksaan jumlah trombosit sebanyak dua kali dalam seminggu selama bulan pertama terapi (periode dengan risiko tertinggi) dan dilanjutkan dengan satu kali seminggu sampai terapi dihentikan.

Harus diduga adanya HIT bila hitung trombosit di bawah 100.000/mm<sup>3</sup> dan/atau jika terdapat penurunan 30% – 50% antara dua pemeriksaan berturut-turut. HIT umumnya terjadi setelah 5-21 hari pemberian obat (mayoritas terjadi setelah 10 hari). Kompleksi ini dapat terjadi jauh lebih cepat pada penderita dengan riwayat HIT, dan pada beberapa kasus terjadi setelah 21 hari. Riwayat penderita seperti ini sangat penting ditanyakan dan diketahui sebelum terapi dimulai. Perlu diketahui pula bahwa risiko HIT dapat berlangsung selama bertahun-tahun atau bahkan untuk waktu yang tidak dapat dipastikan ketika menerima terapi ulang heparin (lihat bagian Kontra Indikasi).

Pada semua kasus, HIT yang terjadi harus ditangani sebagai kejadian darurat dan di bawah pengawasan dokter spesialis.

Setiap penurunan jumlah trombosit yang signifikan (30%-50% dari angka sebelumnya) merupakan tanda peringatan bahkan sebelum mencapai angka yang mengkhawatirkan. Penurunan jumlah trombosit harus diobservasi, dan semuanya perlu ditindaklanjuti dengan tindakan berikut:

1. Segera dipastikan dengan pemeriksaan jumlah trombosit ulang.
2. Penghentian heparin jika pemeriksaan ulang memastikan adanya penurunan trombosit, atau bahkan jika pemeriksaan ulang memperlihatkan kenaikan dan jika tidak ditemukan adanya penyebab lain yang nyata. Perlu dilakukan pengambilan sampel dengan tabung sitrat untuk pemeriksaan agregasi trombosit *in vitro* dan tes imunologi. Dalam kondisi demikian, perhitungan segera yang dilakukan bukan berdasarkan hasil pemeriksaan agregasi trombosit *in vitro* dan tes imunologi karena laboratorium khusus yang dapat melakukan pemeriksaan tersebut terbatas dan hasilnya paling cepat baru diketahui dalam beberapa jam. Namun kedua pemeriksaan ini tetap dilakukan untuk membantu diagnosa komplikasi, mengingat risiko trombotis sangat tinggi bila heparin tetap dilanjutkan.
3. Pencegahan atau penatalaksanaan komplikasi tromboemboli akibat HIT. Bila dipandang perlu untuk meneruskan terapi antikoagulan, heparin harus diganti dengan antitrombotik golongan lain seperti danaproid natrium atau hirudin, yang diberikan pada dosis kuratif atau preventif, tergantung kondisi masing-masing kasus.

Penggantian dengan antikoagulan oral hanya dilakukan setelah dipastikan jumlah trombosit telah kembali normal, mengingat risiko eksaserbasi trombotis dapat terjadi dengan pemberian antikoagulan oral.

### \*Penggantian heparin dengan antikoagulan oral

Pemantauan klinis dan pemeriksaan laboratorium (masa protrombin dengan pemeriksaan INR) perlu dilakukan secara intensif untuk memonitor efek antikoagulan oral.

Karena adanya interval untuk mencapai efek maksimum antikoagulan, maka terapi heparin perlu diteruskan dengan dosis tetap, selama waktu yang diperlukan untuk mempertahankan INR pada rentang nilai terapi sesuai dengan tujuan indikasi, pada dua pemeriksaan berturut-turut.

### \*Pemantauan aktivitas anti-faktor Xa:

Karena hampir semua studi klinis yang memperlihatkan efektivitas LMWH menggunakan dosis berdasarkan berat badan tanpa adanya pemantauan khusus laboratorium, maka fungsi pemeriksaan laboratorium untuk menentukan efektivitas LMWH belum tersedia. Meski demikian, pemeriksaan laboratorium, yaitu pemantauan aktivitas anti-Xa mungkin berguna untuk menghindari risiko perdarahan pada keadaan klinis tertentu, dimana sering kali disertai dengan risiko overdosis.

Kondisi ini biasanya terjadi pada pemberian dosis kuratif LMWH, yang diberikan kepada penderita dengan:

- Penurunan fungsi ginjal ringan hingga sedang (bersihan kreatinin sekitar 30 ml/menit hingga 60 ml/menit dengan rumus *cockcroft*). Mengingat LMWH dieliminasi terutama melalui jalur renal, tidak seperti halnya dengan heparin standar, maka penurunan fungsi ginjal dapat mengakibatkan overdosis relatif. Gagal ginjal berat merupakan kontra indikasi pemberian LMWH dosis kuratif (lihat bagian Kontra Indikasi).
- Berat badan ekstrim (terlalu kurus atau bahkan kaheksia, obesitas).
- Pendarahan yang tidak diketahui penyebabnya.

Sebaliknya, pemantauan laboratorium tidak dianjurkan pada dosis profilaktik, jika disesuaikan dengan rekomendasi terapi (terutama durasi terapi), demikian juga selama hemodialisa.

Untuk mendeteksi kemungkinan akumulasi heparin setelah pemberian berulang, dapat direkomendasikan, bila diperlukan, dilakukan pengambilan darah pada puncak aktivitas (berdasarkan data yang tersedia), yaitu sekitar 4 jam setelah penyuntikan ketiga, jika heparin diberikan 2 kali /hari secara subkutan.

Pemeriksaan aktivitas anti-Xa berulang untuk mengetahui nilai heparin darah, sebagai contoh bila dilakukan tiap 2-3 hari sekali, harus ditentukan berdasarkan penilaian kasus per kasus, tergantung pada hasil pemeriksaan sebelumnya, dan perlu dipertimbangkan perlunya penyesuaian dosis LMWH.

Observasi aktivitas anti-Xa berbeda pada masing-masing jenis LMWH dan pada pengaturan dosis tertentu.

Sebagai informasi, berdasarkan data yang ada, nilai rata-rata ( $\pm$  standar deviasi) hasil observasi 4 jam setelah suntikan enoksaparin ke-7 dengan dosis 100 anti-xa IU/kg/injeksi 2x/hari adalah  $1,20 \pm 0,17$  anti-Xa IU/ml. Nilai rata-rata ini didapat selama percobaan klinis pemeriksaan aktivitas anti-Xa dengan metode kromogenik (amidolitik).

### \*Activated partial thromboplastin time (aPTT)

Beberapa LMWH cukup berpengaruh dalam menaikan aPTT. Mengingat tidak adanya data klinis yang tersedia dalam hal ini, tidak ada indikasi untuk melakukan pemantauan dengan metode ini.

### Anestesi spinal/epidural pada pasien yang diberikan LMWH untuk terapi preventif (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml)

- Penderita yang mendapatkan terapi kuratif dengan LMWH tidak diperbolehkan menjalani anestesi epidural/spinal.
- Seperti pada antikoagulan lainnya, terdapat laporan hematoma spinal walau jarang terjadi, setelah pemberian LMWH selama proses anestesi spinal/epidural yang mengakibatkan paralisis jangka panjang atau permanen. Risiko hematoma intra-spinal lebih sering terjadi pada anestesi epidural dengan kateter dibandingkan dengan anestesi spinal. Risiko yang jarang terjadi ini mungkin meningkat akibat pemakaian kateter epidural pasca operatif yang lama serta pasien telah menjalani pembedahan spinal atau memiliki kelainan spinal (seperti spondilitis ankilosing).
- Pemasangan atau pelepasan kateter paling baik dilakukan ketika efek antikoagulan enoksaparin dalam keadaan rendah. Tapi waktu yang tepat bagi masing-masing penderita untuk mencapai efek antikoagulan rendah tidak diketahui.
- Jika diperlukan terapi LMWH pre-operatif (penderita yang lama terbaring di tempat tidur, trauma), dan jika manfaat anestesi spinal lokal/regional telah dipertimbangkan dengan matang, penderita yang mendapatkan suntikan LMWH pre-operatif dapat menjalani anestesi dengan interval minimal 12 jam setelah penyuntikan heparin. Mengingat setelah interval 12 jam ini masih terdapat aktivitas anti-Xa, hematoma neuraxial masih mungkin terjadi. Pemantauan ketat neurologis perlu dilakukan untuk menghindari risiko hematoma intraspinal.

Hampir pada semua pasien, dapat mulai dilakukan terapi profilaktik LMWH pada 6-8 jam setelah anestesi atau pelepasan kateter, dengan monitor neurologis.

Perlu dilakukan pengawasan khusus bila ada pemakaian bersama dengan obat yang berefek hemostasis lainnya (NSAID, aspirin).

### Kondisi dengan risiko tertentu (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml dan ENOXRIN®6000anti-Xa IU/0,6 ml)

Pengawasan intensif perlu dilakukan pada kasus berikut:

- insufisiensi hepatic,
- riwayat ulkus gastro-intestinal atau lesi organik lainnya yang memiliki kecenderungan mengalami perdarahan,
- penyakit vaskular koroiretinal,
- pasca pembedahan, setelah menjalani pembedahan serebral atau spinal,
- pungsi lumbal: ini dianggap seperti risiko perdarahan intraspinal dan jika masih memungkinkan sebaiknya ditunda,
- pemakaian bersamaan dengan obat-obatan yang memiliki efek terhadap hemostasis (lihat bagian Interaksi obat).

### Prosedur revaskularisasi angioplasti koroner (ENOXRIN®6000anti-Xa IU/0,6 ml)

Untuk mengurangi risiko perdarahan selama angioplasti koroner pada angina yang tidak stabil, infark miokard gelombang non-Q, dan infark miokard elevasi ST, sangat dianjurkan untuk memperhatikan interval terhadap penyuntikan enoksaparin dengan tepat. Sangat penting untuk mempertahankan hemostasis pada daerah pungsi vaskular setelah dilakukannya angioplasti koroner. Jika ada penggunaan alat oklusi, maka jarum pengantar (*introducer*) harus segera dicabut. Jika dilakukan penekanan manual, *introducer* harus diangkat 6 jam setelah penyuntikan enoksaparin IV/SC terakhir. Jika terapi enoksaparin dilanjutkan, penyuntikan berikutnya harus dilakukan paling cepat 6-8 jam setelah pengangkatan *introducer*. Area pungsi harus terus diawasi untuk mendeteksi adanya tanda-tanda perdarahan atau hematoma.

## EFEK SAMPING

Komplikasi perdarahan dianggap mayor pada kasus berikut:

- Jika perdarahan mengakibatkan masalah klinis yang signifikan.
- Jika disertai dengan penurunan hemoglobin  $\geq 2$  gr/dl atau transfusi produk darah 2 unit atau lebih.
- Perdarahan retroperitoneal dan intrakranial selalu dianggap perdarahan mayor. Seperti pada antikoagulan lain, perdarahan dapat timbul dengan adanya faktor risiko seperti:
  - Lesi organik yang dapat mengalami perdarahan.
  - Prosedur invasif atau penggunaan bersamaan dengan obat-obatan yang mempengaruhi homeostasis.

Klasifikasi sistem organ MedDRA	Profilaksis DVT pada pasien operasi	Profilaksis DVT pada pasien medis	Terapi kuratif DVT dengan/ tanpa PE	Angina tidak stabil/infark miokard non elevasi ST	Infark miokard elevasi ST (STEMI)
<b>Kelainan vaskular</b>	Sangat umum: Pendarahan*  Jarang: Pendarahan retropernia	Umum: Pendarahan*	Sangat umum: Pendarahan*  Tidak umum: Pendarahan intrakranial, perdarahan retroperitoneal	Umum: Pendarahan*  Jarang: Pendarahan retroperitoneal	Umum: Pendarahan*

\*contohnya: ekimosis, ekimosis (selain dari area injeksi), hematoma luka, hematuria, hematoma dan perdarahan gastrointestinal.

## Trombositopenia dan trombositosis

Klasifikasi sistem organ MedDRA	Profilaksis DVT pada pasien operasi	Profilaksis DVT pada pasien medis	Terapi kuratif DVT Dengan/ tanpa PE	Angina tidak stabil/infark miokard Non elevasi ST	Infark miokard elevasi ST (STEMI)
<b>Kelainan darah dan sistem limfatik</b>	Sangat umum: Trombositosis*  Umum: Trombositopenia	Tidak umum: Trombositopenia	Sangat umum: Trombositosis*  Umum: Trombositopenia	Tidak umum: Trombositopenia	Umum: Trombositosis*  Sangat jarang: Trombositopenia imuno-alerjik

\*Hitung trombosit >400 g/l

## Efek samping lain:

Terlihat dalam tabel berikut, terlepas dari indikasi, berdasarkan klasifikasi sistem organ, frekuensi dan derajat reaksi yang timbul ke arah semakin ringan.

Klasifikasi sistem organ MedDRA	Efek yang tidak diinginkan (gabungan dari semua indikasi)
<b>Gangguan sistem imun</b>	Umum: reaksi alergi (pada kasus tertentu dapat mengakibatkan dihentikannya terapi) Jarang: reaksianafilaktik atau anafilaktoid
<b>Gangguan hepatobilier</b>	Sangat umum: peningkatan enzim hepatic (terutama transaminase)
<b>Gangguan jaringan kulit dan subkutan</b>	Umum: urtikaria, pruritus, eritema Tidak umum: dermatitis bulosa
<b>Gangguan umum dan kondisi area penyuntikan</b>	Umum: hematoma area suntikan*, nyeri area suntikan, reaksi lain di area suntikan (edema, perdarahan, reaksi alergi, inflamasi, nodul, reaksi lainnya) Tidak umum: nekrosis kulit area suntikan yang dapat timbul setelah terjadi purpura atau infiltrasi plak eritem dan nyeri, yang menyebabkan terapi harus segera dihentikan. Iritasi lokal.
<b>Investigasi</b>	Jarang: hiperkalemia

\*risiko meningkat pada tehnik penyuntikan yang tidak mengikuti petunjuk atau menggunakan peralatan yang tidak sesuai standar.

## Efek samping lain yang pernah dilaporkan namun tidak memiliki data frekuensi:

### *Gangguan sistem imun:*

Alergi kutaneus atau sistemik (reaksi anafilaktik atau anafilaktoid, termasuk shock) yang pada kasus tertentu dapat mengakibatkan penghentian terapi.

### *Gangguan sistem saraf:* sakit kepala

### *Gangguan vaskular:*

Pendarahan, terutama berhubungan dengan:

- Adanya faktor risiko: lesi organik yang cenderung dapat mengalami perdarahan dan kombinasi dengan obat tertentu ((lihat bagian Interaksi Obat), usia, gagal ginjal, berat badan rendah.
  - Tidak mengikuti rekomendasi terapi, terutama durasi dan penyesuaian dosis berdasarkan berat badan (lihat bagian Peringatan dan Perhatian).
- Beberapa *kasus jarang* yaitu terjadinya hematoma spinal pada pemakaian heparin berat molekul rendah (LMWH) pada penderita yang menjalani anestesi spinal, anestesi analgesia atau epidural. Hematoma tersebut mengakibatkan cedera saraf berat maupun ringan, termasuk paralisis jangka panjang atau permanen (lihat bagian Peringatan dan Perhatian).

### *Gangguan sistem darah dan limfatik:*

- Trombositopenia, yang terbagi menjadi 2 tipe:
  - Tipe 1, merupakan yang paling umum terjadi, biasanya dalam derajat sedang (>100.000 mm<sup>3</sup>), muncul pada awal terapi (sebelum hari ke-5), di mana terapi tidak perlu dihentikan.
  - Tipe 2, jarang terjadi, merupakan trombositopeni imunoalergik berat (HIT). Kejadian ini masih belum terevaluasi dengan baik.
- Peningkatan trombosit asintomatik dan reversibel.
- Anemia hemoragik
- Hipereosinofilia, terjadi sebagai gangguan tunggal atau disertai dengan reaksi kulit, menghilang dengan penghentian terapi.

### *Gangguan kulit dan subkutan:*

- Vaskulitis karena hipersensitivitas kulit.
- Nekrosis kulit yang umumnya terjadi pada area penyuntikan. Reaksi ini dapat didahului oleh purpura atau plak infiltrasi dan nyeri serta eritem. Pada kasus demikian, terapi harus segera dihentikan.
- Alopesia

### *Gangguan hepatobilier:*

Kelainan hepatoselular atau kolestatik.

### *Gangguan jaringan muskuloskeletal dan penunjang:*

Osteoporosis dengan penggunaan jangka panjang.

## INTERAKSI OBAT

Obat atau bahan obat tertentu dapat memicu timbulnya hiperkalemia: garam kalium, diuretik hemat kalium, ACE inhibitor, angiotensin II inhibitor, NSAID, heparin (heparin berat molekul rendah atau heparin yang tidak terfraksi, siklosporin dan takrolimus, trimetoprim.

Terjadinya hiperkalemia dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang mungkin ada.

Risiko tersebut meningkat bila digunakan bersamaan dengan obat-obat yang telah disebutkan di atas.

### Kombinasi yang Tidak Dianjurkan:

#### + Asetilsalisilat sebagai analgetik, antipiretik dan anti-inflamasi (termasuk salisilat lainnya):

Meningkatkan risiko perdarahan (salisilat menginduksi fungsi inhibisi trombosit dan meningkatkan kerusakan mukosa lambung).

Gunakan analgetik-antipiretik non salisilat (seperti parasetamol).

#### + NSAID (pemberian sistemik)

Meningkatkan risiko perdarahan (NSAID menginduksi fungsi inhibisi trombosit dan meningkatkan kerusakan mukosa lambung).

Jika penggunaan bersamaan tidak dapat dihindari, diperlukan pemantauan ketat.

#### + Dextran 40 (pemberian parenteral)

Meningkatkan risiko perdarahan (inhibisi fungsi trombosit oleh Dextran 40).

Lakukan pengaturan dosis heparin agar pemeriksaan koagulasi yang dilakukan untuk mengukur penurunan daya koagulasi tidak melebihi 1,5 kali nilai kontrol selama penggunaan bersamaan tersebut berlangsung dan setelah Dextran 40 dihentikan.

#### + Ticlopidine: (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml)

Meningkatkan risiko perdarahan ( inhibisi fungsi trombosit oleh Ticlopidine).

### Kombinasi yang memerlukan perhatian khusus:

#### + Kortikosteroid (glukokortikoid) (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml)

(kecuali untuk penggunaan hidrokortison sebagai terapi pengganti pada penyakit Addison) (penggunaan sistemik dan penggunaan lokal pada kasus tertentu, yaitu intramuskular, intraartikular, atau kutaneus pada bilas rektal). Risiko perdarahan yang berhubungan dengan heparin khusus meningkat pada terapi kortikoid (mukosa lambung, kerapuhan pembuluh darah) dengan dosis tinggi atau pemakaian lama yang berlangsung lebih dari 10 hari. Jika pemakaian bersamaan tidak dapat dihindari, pemantauan intensif harus dilakukan.

#### + Antikoagulan oral

Peningkatan efek antikoagulan. Ketika heparin digantikan dengan antikoagulan oral, pemantauan klinis perlu ditingkatkan.

### Kombinasi yang memerlukan pertimbangan

+ inhibitor agregasi trombosit ( selain asam asetilsalisilat sebagai analgetik, antipiretik dan anti-inflamasi, NSAID): abciximab, asam asetilsalisilat dalam dosis sebagai antiagregasi pada indikasi jantung dan saraf, baraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban. Meningkatkan risiko perdarahan.

### Penderita di bawah usia 65 tahun (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml)

#### *Kombinasi yang memerlukan pertimbangan.*

Kombinasi pemakaian obat yang mempengaruhi efek hemostasis dan meningkatkan risiko perdarahan. Karenanya, terlepas dari usia penderita, penggunaan bersamaan LMWH dosis preventif dengan obat-obat berikut ini harus dipertimbangkan dengan pemantauan klinis saja atau didukung dengan pemeriksaan laboratorium:

Antikoagulan oral, inhibitor agregasi trombosit (abciximab, NSAID, asam asetilsalisilat dalam semua dosis, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) dan trombolitik.

## Hamil dan menyusui

### Hamil

Tidak ada bukti pada studi binatang bahwa enoksaparin berpotensi teratogenik. Dengan tidak adanya bukti teratogenik enoksaparin pada binatang, maka demikian juga halnya pada manusia. Sampai sekarang, substansi yang menyebabkan malformasi pada manusia terbukti juga menimbulkan efek teratogenik pada binatang dalam semua studi yang dilakukan pada kedua spesies tersebut.

Data klinis saat ini belum memadai untuk menyimpulkan ada/tidaknya efek malformasi atau fetotoksik enoksaparin dosis kuratif bagi wanita hamil. Karena itu sebagai tindakan preventif, penggunaan enoksaparin dosis kuratif tidak direkomendasikan bagi wanita hamil.

Anestesi spinal dan epidural tidak boleh dilakukan selama terapi kuratif dengan LMWH.

### Pengobatan profilaktik selama trimester pertama (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml)

Tidak ada data klinis yang cukup sehubungan dengan efek teratogenik dan fetotoksik enoksaparin dosis preventif selama trimester pertama kehamilan. Karena itu sebagai tindakan preventif, enoksaparin dosis preventif tidak boleh diberikan dalam trimester pertama.

Jika direncanakan untuk melakukan anestesi epidural, pemberian heparin preventif sedapat mungkin harus dihentikan minimal 12jam sebelum tindakan anestesi.

### Pengobatan profilaktik selama trimester kedua dan ketiga (ENOXRIN®4000anti-Xa IU/0,4 ml)

Pemberian enoksaparin dosis profilaktik selama trimester kedua dan ketiga tampaknya tidak menyebabkan efek teratogenik atau fetotoksik apapun. Namun demikian diperlukan studi tambahan untuk hal ini. Karena itu penggunaan enoksaparin dosis profilaktik pada trimester kedua dan ketiga hanya dilakukan bila dipandang perlu.

Jika direncanakan untuk melakukan anestesi epidural, pemberian heparin preventif sedapat mungkin harus dihentikan minimal 12jam sebelum tindakan anestesi.

### Menyusui

Mengingat bahwa prinsipnya tidak terjadi penyerapan gastro-intestinal pada neonatus, maka penggunaan enoksaparin pada wanita menyusui bukan merupakan kontra indikasi.

## OVER DOSIS

Overdosis heparin berat molekul rendah dalam jumlah besar melalui suntikan subkutan mungkin dapat menimbulkan komplikasi perdarahan.

Untuk mengantisipasi terjadinya perdarahan, pasien tertentu dapat diterapi dengan protamin sulfat, dengan mempertimbangkan beberapa hal berikut:

- Efektivitasnya masih jauh di bawah hasil yang dilaporkan pada kasus overdosis dengan heparin standar.
- Karena efek samping yang tidak dikehendaki (terutama shok anafilaktik), perbandingan manfaat/risiko dari protamin sulfat perlu dipertimbangkan dengan baik.

Netralisasi dilakukan dengan suntikan protamin intra vena lambat (sulfat atau hidroklorid).

Dosis protamin yang diperlukan bergantung pada:

- dosis heparin yang disuntikkan (100 unit protamin anti-heparin menetralkan aktivitas 100 anti-xa IU heparin berat molekul rendah), jika enoksaparin natrium diberikan dalam kurun waktu 8jam terakhir.
- Lamanya waktu sejak heparin disuntikkan: 50 unit protamin anti-heparin tiap 100 anti-Xa IU enoksaparin natrium dapat diberikan jika enoksaparin natrium telah diberikan lebih dari 8 jam sebelumnya, atau jika pemberian protamin dosis kedua dipandang perlu.

-Protamin tidak perlu diberikan jika enoksaparin telah disuntikkan lebih dari 12 jam. Rekomendasi di atas diperuntukkan bagi penderita dengan fungsi ginjal normal yang mendapatkan enoksaparin berulang.

Bagaimanapun aktivitas anti-Xa dari enoksaparin tidak dapat dinetralkan seluruhnya.

Selanjutnya, proses netralisasi akan bergantung pada farmakokinetik absorpsi dari heparin berat molekul rendah.

Mungkin diperlukan pembagian total hasil perhitungan dosis protamin untuk diberikan dalam beberapa suntikan (2-4) kali dalam 24 jam.

Pada dasarnya, pemberian heparin berat molekul rendah tidak berakibat serius, bahkan dengan pemberian dosis sangat besar (tidak ada laporan kasus), karena penyerapan obat pada lambung dan usus yang rendah.

Simpan pada suhu di bawah 30° C. Jangan dibekukan.

## Kemasan

*Prefilled syringes* 4000 anti-Xa IU/0,4 ml; Box isi 2

No. Reg.

*Prefilled syringes* 6000 anti-Xa IU/0,6 ml; Box isi 2

No. Reg.

## HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh : JSC FARMAK - UKRAINE

Untuk : PT. LAPI LABORATORIES, SERANG-INDONESIA



PT. LAPI LABORATORIES  
SERANG - INDONESIA