

## Краткая Характеристика Лекарственного Средства

### 1. название лекарственного средства.

Клексан® (Clexane®).

**Международное непатентованное название:** эноксапарин (enoxaparin).

### 2. Количественный и качественный состав

**Состав:**

В шприце:	Предварительно заполненные шприцы			
	20 мг	40мг	60мг	80 мг
<i>Активное вещество:</i> эноксапарин натрия	20 мг	40мг	60мг	80 мг
<i>Вспомогательное вещество:</i> вода для инъекций до	0,2 мл	0,4 мл	0,6 мл	0,8мл

В 1 мл раствора для инъекций содержится 100 мг (10000 анти-Ха МЕ) эноксапарина.

**Описание:** прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета раствор.

**3. Лекарственная форма:** раствор для инъекций.

### 4. клинические данные

#### 4.1 Показания к применению

Клексан показан у взрослых для:

- Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля с умеренным или высоким риском, в частности, у тех, которым проводятся операции в ортопедии или общей хирургии, в том числе операции по поводу злокачественного новообразования.
- Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля с острыми заболеваниями (такими как острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, тяжелые инфекции или ревматические заболевания), и ограниченной подвижностью при повышенном риске венозной тромбозов.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), за исключением ТЭЛА, для которой может потребоваться лечение тромболитическими препаратами или хирургическое лечение.
- Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа.

- - Острый коронарный синдром: Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.
- Лечение пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОКСспST), включая пациентов, которые подлежат медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

#### 4.2 Дозировка и способ применения.

*Особенности дозирования препарата при использовании по различным показаниям.*

Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов хирургического профиля умеренного и высокого риска

Индивидуальный риск тромбоза у пациентов можно оценить с использованием валидированной модели стратификации риска.

- У пациентов с умеренным риском тромбоза рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки путем подкожной (п/к) инъекции. Было доказано, что предоперационное начало применения (за 2 часа до хирургического вмешательства) эноксапарина натрия 2000 МЕ (20 мг) является эффективным и безопасным при хирургическом вмешательстве умеренного риска.

У пациентов с умеренным риском лечение эноксапарином натрия следует продолжать на протяжении минимального периода 7 - 10 дней вне зависимости от статуса выздоровления (например, подвижности пациента). Профилактику следует продолжать, пока у пациента сохраняется значительное ограничение подвижности.

- У пациентов с высоким риском тромбоза рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, которые вводят путем п/к инъекции, которая предпочтительно производится за 12 часов до хирургического вмешательства. Если есть необходимость в более раннем, чем за 12 часов, предоперационном профилактическом введении эноксапарина натрия (например, пациент высокого риска, ожидающий отложенного ортопедического хирургического вмешательства), последняя инъекция должна вводиться не позже, чем за 12 часов, до хирургического вмешательства и возобновлена через 12 часов после хирургического вмешательства.
- Для пациентов, которым проводится обширное ортопедическое хирургическое вмешательство, рекомендована продленная тромбопрофилактика продолжительностью до 5 недель.
  - Для пациентов с высоким риском венозной тромбоза (ВТЭ), которому проводится хирургическое вмешательство по поводу злокачественного новообразования на органах брюшной полости или малого таза, рекомендована продленная тромбопрофилактика продолжительностью до 4 недель.

### Профилактика венозной тромбоэмболии у терапевтических пациентов

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки путем п/к инъекции.

Лечение эноксапарином натрия назначают на протяжении как минимум 6 - 14 дней независимо от статуса выздоровления (например, подвижности пациента). Для лечения продолжительностью более 14 дней польза не установлена.

### Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ЛЭ)

Эноксапарин натрия можно вводить п/к в виде инъекции один раз в сутки в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) или в виде инъекций два раза в сутки по 100 МЕ/кг (1 мг/кг).

Режим должен выбирать врач на основании индивидуальной оценки, включающей оценку риска тромбоэмболии и риска кровотечения. Режим дозы 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг), применяемой один раз в сутки, следует применять у пациентов без осложнений с низким риском рецидива ВТЭ. Режим дозы 100 МЕ/кг (1 мг/кг), применяемой два раза в сутки, следует применять у всех остальных пациентов, таких как пациенты с ожирением, с симптомами ЛЭ, злокачественным новообразованием, рецидивирующей ВТЭ или проксимальным тромбозом (подвздошной вены).

Лечение эноксапарином натрия назначают в среднем на период 10 дней. Пероральную антикоагулянтную терапию следует начинать при необходимости (см. «Перевод с эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты и наоборот» в конце раздела *Способ применения и дозировка*).

### Профилактика тромбообразования во время гемодиализа

Рекомендуемая доза составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг) эноксапарина натрия.

При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 50 МЕ/кг (0,5 мг/кг) при двойном сосудистом доступе или 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) при одином сосудистом доступе.

При гемодиализе препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для четырехчасового сеанса, однако, при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета от 50 МЕ/кг до 100 МЕ/кг (от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг) массы тела.

Нет доступных данных по пациентам, которые применяют эноксапарин натрия для профилактики или лечения и во время сеансов гемодиализа.

### Острый коронарный синдром: лечение нестабильной стенокардии и ОКСбпST, а также лечение ОКСснST

- Для лечения нестабильной стенокардии и ОКСбпST рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов путем п/к инъекции при применении в комбинации с антиагрегантной терапией. Лечение следует проводить на протяжении, как минимум, 2 дней и продолжать до клинической стабилизации. Обычная продолжительность лечения составляет 2 - 8 дней. Ацетилсалициловая кислота рекомендована для всех пациентов без противопоказаний при начальной пероральной нагрузочной дозе 150 мг – 300 мг (у пациентов, которые ранее не получали ацетилсалициловую кислоту) и

поддерживающей дозе 75 мг/сутки – 325 мг/сутки длительно вне зависимости от стратегии лечения.

- Для лечения острого ОКСспСТ рекомендуемая доза эноксапарина натрия представляет собой однократный внутривенный (в/в) болюс 3000 МЕ (30 мг) плюс 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к, за которой следует введение 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов (максимум 10000 МЕ (100 мг) для каждой из первых двух п/к доз). Надлежащую антиагрегантную терапию, такую как пероральный прием ацетилсалициловой кислоты (от 75 мг до 325 мг один раз в сутки), следует применять одновременно, если это не противопоказано. Рекомендованная продолжительность лечения составляет 8 суток, или до тех пор, пока пациент не будет выписан из стационара, если период госпитализации составит менее 8 суток. В случае совместного применения эноксапарина с тромболитиками (фибриноспецифическими или не-фибриноспецифическими), эноксапарин должен быть введен в любое время между 15 минутами до и 30 минутами после начала фибринолитической терапии.
  - Для дозировки у пациентов возрасте  $\geq 75$  лет см. главу «*Пациенты пожилого возраста*».
  - Для пациентов, которым проводилось лечение с применением ЧКВ, если последняя доза эноксапарина натрия п/к была введена менее чем за 8 часов до ангиопластики, никакие дополнительные дозы не требуются. Если последнее п/к введение было осуществлено более, чем за 8 часов до ангиопластики, следует провести в/в болюсное введение 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг) эноксапарина натрия.

#### Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия при лечении детей не были установлены.

#### Пациенты пожилого возраста

Для всех показаний, кроме ОКСспСТ, нет необходимости в снижении дозы у пожилых пациентов, если нет нарушения функции почек (см. ниже «*Почечная недостаточность*» и раздел *Меры предосторожности*).

Для лечения острого ОКСспСТ иницирующую в/в болюсную инъекцию использовать нельзя у пожилых пациентов в возрасте 75 лет и старше. Начальная доза должна составлять 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) п/к каждые 12 часов (максимум 7500 МЕ (75 мг) только для каждой из первых двух п/к инъекций препарата с последующим назначением п/к введения 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) для оставшихся доз). По дозированию у пожилых пациентов с нарушением функции почек, см. ниже «*Почечная недостаточность*» и раздел *Меры предосторожности*.

#### Нарушение функции печени

Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничены (см. разделы *Фармакодинамика* и *Фармакокинетика*), и при применении у

таких пациентов (см. раздел *Меры предосторожности*) следует проявлять осторожность.

Почечная недостаточность (см. разделы *Меры предосторожности* и *Фармакокинетика*)

- Тяжелая почечная недостаточность

Эноксапарин натрия не рекомендован для применения у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) по причине недостатка данных в этой популяции, за исключением профилактики тромбообразования при экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа. Дозировки для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина [15-30] мл/мин) представлены ниже:

Показание: Режим дозирования

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений: 2000 МЕ (20 мг) п/к один раз в сутки;

Лечение ТГВ и ТЭЛА: 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/к один раз в сутки;

Лечение нестабильной стенокардии и ОКСбпСТ: 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/к один раз в сутки;

Лечение острого ОКСспСТ (пациенты моложе 75 лет): 1 × 3000 МЕ (30 мг) в/в болюс плюс 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/к, а затем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/к каждые 24 часа;

Лечение острого ОКСспСТ (пациенты старше 75 лет): Без в/в иницирующего болюса, 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/к, а затем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/к каждые 24 часа.

Коррекция рекомендуемых дозировок не применяется к показанию «гемодиализ».

- Умеренная и легкая почечная недостаточность

Несмотря на то, что коррекции дозы у пациентов с умеренной (клиренс креатинина 30 - 50 мл/мин) и легкой (клиренс креатинина 50 - 80 мл/мин) степенью почечной недостаточности не требуется, рекомендовано тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациента.

Способ применения

Клексан нельзя вводить внутримышечно!

- Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после операции, лечения ТГВ и ТЭЛА, лечения нестабильной стенокардии и ОКСбпСТ, эноксапарин натрия следует вводить путем п/к инъекции.
- При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует начинать с однократной в/в болюсной инъекции, за которой незамедлительно следует п/к инъекция.
- Для профилактики тромбообразования при экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа, его вводят в артериальную линию диализного контура.

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов для незамедлительного использования.

*Методика п/к инъекции:*

Инъекцию предпочтительно проводить, когда пациент находится в положении лежа. Эноксапарин натрия вводится путем глубокой п/к инъекции.

Не следует удалять пузырьки воздуха из шприца перед инъекцией, чтобы избежать потери лекарственного препарата при использовании предварительно заполненных шприцев. Если количество препарата, которое подлежит введению, необходимо корректировать, исходя из массы тела пациента; следует использовать градуированные предварительно заполненные шприцы для достижения требуемого объема путем удаления избытка перед инъекцией. Следует иметь в виду, что в некоторых случаях невозможно достигнуть точной дозы при помощи градуировки на шприце, в подобном случае объем следует округлить до ближайшего деления.

Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую верхнебоковую или нижнебоковую части передней брюшной стенки пациента.

При осуществлении инъекции, иглу шприца вертикально вводят на всю длину в кожную складку, бережно удерживаемую между большим и указательным пальцами. Кожную складку не следует высвобождать до полного окончания инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

Следует отметить, что для предварительно заполненных шприцев, оснащенных автоматической системой безопасности: система безопасности запускается в конце инъекции (см. инструкции в разделе *Инструкция по самостоятельному введению КЛЕКСАНА (в предварительно наполненных шприцах с защитной системой ПРЕВЕНТИС)*).

В случае самостоятельного введения пациенту следует рекомендовать следовать инструкциям, представленным в листке-вкладыше с информацией для пациента, который вложен в упаковку с лекарственным препаратом.

- в/в (болюсная) инъекция (только для показания «ОКСспST»):

В случае острого ОКСспST лечение следует начинать с однократной в/в болюсной инъекции, за которой незамедлительно следует п/к инъекция.

Для в/в инъекции можно использовать либо флакон на несколько доз, либо предварительно заполненный шприц. Эноксапарин должен вводиться в инъекционный узел системы для внутривенного вливания. Этот препарат не должен смешиваться или вводиться одновременно с другими лекарственными средствами. Для того, чтобы избежать наличия любых следовых количеств других лекарственных препаратов и, таким образом, предотвратить любое смешивание с эноксапарином, система для внутривенного вливания должна быть промыта достаточным количеством физиологического раствора или раствора глюкозы до и после осуществления внутривенной болюсной инъекции эноксапарина. Безопасное введение эноксапарина может быть осуществлено с использованием 0,9%-ного физиологического раствора или 5%-ного раствора глюкозы.

- *Первоначальное болюсное введение 3000 МЕ (30 мг)*

Для начального болюсного введения 3000 МЕ (30 мг) при использовании предварительно заполненного градуированного шприца с эноксапарином натрия удаляют избыточный объем, чтобы оставить только 3000 МЕ (30 мг) в шприце. Доза 3000 МЕ (30 мг) затем может напрямую вводиться во в/в катетер.

- *Дополнительное болюсное введение для ЧКВ, если последнее п/к введение проводилось более чем за 8 часов до ангиопластики.*

Для пациентов, лечение которых проводится с применением ЧКВ, дополнительное в/в болюсное введение препарата в дозе 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг) осуществляется, если последнее п/к введение проводилось более, чем за 8 часов, до ангиопластики.

Для того, чтобы гарантировать точность небольшого объема эноксапарина, который должен быть введен пациенту, рекомендуется разводить этот лекарственный препарат до концентрации 300 МЕ/мл (3 мг/мл).

Для получения концентрации раствора 300 МЕ/мл (3 мг/мл), используя предварительно заполненный шприц с 6 000 МЕ (60 мг) эноксапарина, рекомендуется применять мешок для инфузии емкостью 50 мл (то есть, с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы) следующим образом: извлечь 30 мл раствора из мешка для инфузии с помощью шприца и вылить извлеченную жидкость. Ввести все содержимое предварительно заполненного шприца, эквивалентное 6 000 МЕ (60 мг) эноксапарина, к 20 мл оставшейся жидкости в мешке для инфузии. Бережно перемешать содержимое пакета. Извлечь требуемый объем разведенного раствора с помощью шприца и ввести в инъекционный узел системы для внутривенного вливания.

После того как процесс разведения будет завершен, рассчитывается объем вводимого раствора с использованием следующей формулы: [объем разведенного раствора (мл) = вес пациента (кг) × 0,1] или с использованием таблицы ниже. Рекомендовано готовить разведение непосредственно перед использованием.

Объем, который следует ввести через в/в катетер после разведения, совершают при концентрации 300 МЕ (3 мг)/мл.

Масса	Требуемая доза 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг)	Объем для введения после разведения до конечной концентрации 300 МЕ (3 мг)/мл	
		[мг]	[мл]
[кг]	МЕ		
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
-----	------	----	----

- *Введение во внутриартериальный катетер:*

Препарат вводится через внутриартериальный катетер контура для диализа для профилактики тромбообразования при экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

Перевод с эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты и наоборот

- *Перевод с эноксапарина натрия на антагонисты витамина К (АВК) и наоборот*

Клиническое наблюдение и лабораторные анализы [протромбиновое время выражаемое в виде международного нормализованного отношения (МНО)] следует проводить более часто для того, чтобы контролировать эффект АВК.

Так как имеет место промежуток времени до того, как АВК достигнет своего максимального эффекта, терапию эноксапарином натрия следует продолжать при постоянной дозе на протяжении такого периода времени, который необходим для того, чтобы достичь уровня МНО в пределах желаемого терапевтического диапазона в двух последовательных анализах.

Для пациентов, получающих АВК, применение АВК следует прекратить, а первую дозу эноксапарина натрия следует ввести, когда МНО снизится ниже терапевтического диапазона.

- *Перевод с эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты прямого действия (DOAC)*

Для пациентов, в настоящее время получающих эноксапарин натрия, в соответствии с инструкцией по применению пероральных антикоагулянтов прямого действия, следует прекратить применение эноксапарина натрия и начать применение пероральных антикоагулянтов прямого действия за 0 - 2 часа до времени, на которое был запланирован следующий прием эноксапарина натрия.

Для пациентов, в настоящее время получающих пероральные антикоагулянты прямого действия, первую дозу эноксапарина натрия следует вводить в то время, когда должна была быть принята следующая доза пероральных антикоагулянтов прямого действия.

Применение при спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции

Если врач принимает решение проводить антикоагуляционную терапию на фоне эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции, рекомендовано проведение тщательного неврологического наблюдения по причине риска развития нейроаксиальных гематом (см. раздел *Меры предосторожности*).

- *При дозах, применяемых для профилактики*

Должен соблюдаться как минимум 12ти часовой интервал между последней инъекцией эноксапарина натрия в профилактической дозе (2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки, 3000 МЕ (30 мг) один или два раза в сутки, 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки) и установкой иглы или катетера.

Для методик непрерывного введения подобную задержку продолжительностью как минимум 12 часов следует соблюдать также перед извлечением катетера.



Для пациентов с клиренсом креатинина [15 - 30] мл/мин, перед проведением пункции/установкой катетера или его извлечением следует соблюдать удвоение данного интервала времени как минимум до 24 часов.

Предоперационное (за 2 часа до начала операции) применение эноксапарина натрия 2000 МЕ (20 мг) не совместимо с нейроаксиальной анестезией.

- *При дозах, применяемых для лечения*

Должен соблюдаться как минимум 24ти часовой интервал между последней инъекцией эноксапарина натрия в лечебной дозе (75 МЕ (0,75 мг)/кг два раза в сутки, 100 МЕ (1 мг)/кг два раза в сутки, 150 МЕ (1,5 мг)/кг один раз в сутки) и установкой иглы или катетера (см. также раздел *Противопоказания*).

Для методик непрерывного введения подобную задержку продолжительностью 24 часа следует соблюдать перед извлечением катетера.

Для пациентов с клиренсом креатинина [15 - 30] мл/мин следует соблюдать удвоение данного интервала времени перед проведением пункции/установкой катетера или его извлечением как минимум до 48 часов.

Пациентам, получающим инъекции два раза в сутки (т.е. 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) два раза в сутки или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки), следует пропустить вторую дозу эноксапарина натрия, чтобы обеспечить достаточный интервал перед установкой или удалением катетера.

Уровни анти-Ха все еще поддаются обнаружению в эти моменты времени, и эти интервалы не являются гарантией того, что удастся избежать образования нейроаксиальной гематомы.

Однако, хотя дать четкие рекомендации по времени введения следующей дозы эноксапарина натрия после удаления катетера не представляется возможным, следует избегать применения эноксапарина натрия до истечения как минимум 4х часового интервала после спинальной/эпидуральной пункции или после того, как катетер был извлечен. Интервал должен быть основан на оценке пользы-риска с учетом, как риска тромбоза, так и риска кровотечения при проведении спинномозговых процедур, а также учитывая факторы риска пациента.

### **4.3 Противопоказания**

Эноксапарин натрия противопоказан у пациентов с:

- Гиперчувствительностью к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, в том числе другим гепаринам с низкой молекулярной массой (НМГ), или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе состав;
- Наличие в анамнезе иммунно-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в рамках последних 100 дней или в присутствии циркулирующих антител (см. также раздел *Меры предосторожности*);
- Активное клинически значимое кровотечение и другие состояния с высоким риском развития кровотечения, в том числе геморрагический инсульт недавно перенесенный, язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее хирургическое вмешательство на головном мозге, спинальная или офтальмологическая операция, известное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода,

артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы или серьезные внутриспинномозговые или внутричерепные сосудистые нарушения;

- Спинальная или эпидуральная анестезия, или региональная анестезия, когда эноксапарин натрия применяется для лечения в предшествующие 24 часа (см. раздел *Меры предосторожности*).

#### **4.4 Меры предосторожности**

Меры предосторожности

##### Общие

Эноксапарин нельзя смешивать с другими препаратами!

Нельзя чередовать применение эноксапарина и других низкомолекулярных гепаринов, так как они отличаются друг от друга способом производства, молекулярным весом, специфической анти-Ха и анти-Па активностью, единицами измерения и дозировкой, а также клинической эффективностью и безопасностью. И, как следствие этого, у препаратов различные фармакокинетика, биологическая активность (анти-Ха активность и тромбоцитарное взаимодействие). Следовательно, необходимо уделять особое внимание и соблюдать инструкции по применению, специфичные для каждого патентованного лекарственного препарата.

##### Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе (>100 дней)

Применение эноксапарина натрия у пациентов с иммунно-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе в рамках последних 100 дней или при наличии циркулирующих антител противопоказано (см. раздел *Противопоказания*). Циркулирующие антитела могут сохраняться в течение нескольких лет.

Эноксапарин натрия следует применять с чрезвычайной осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе (>100 дней) гепарин-индуцированной тромбоцитопении без циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в подобном случае должно приниматься только после тщательной оценки пользы и риска, а также после рассмотрения возможности применения негепариновых альтернативных методов лечения (например, данапароид натрия или лепирудин).

##### Контроль количества тромбоцитов

Риск антитело-опосредованной ГИТ также существует при применении НМГ. Если развивается тромбоцитопения, это обычно происходит в промежутке с 5-го по 21-ый день после начала лечения эноксапарином натрия.

Риск ГИТ выше у послеоперационных пациентов и, в основном, после кардиологических хирургических вмешательств и у пациентов со злокачественным новообразованием.

Следовательно, рекомендуется измерить число тромбоцитов до начала терапии с применением эноксапарина натрия, а в последующем измерять регулярно во время лечения.

Если имеют место клинические симптомы, указывающие на ГИТ (любой новый эпизод артериальной и/или венозной тромбоэмболии, любое болезненное поражение кожи в месте введения, любая аллергическая или анафилактическая реакция на лечение), следует определять число тромбоцитов. Пациенты должны быть осведомлены о том, что эти симптомы могут появиться, и, если это имеет место, им следует проинформировать своего лечащего врача.

На практике, если наблюдается подтвержденное значимое снижение числа тромбоцитов (от 30 % до 50 % от начального значения), лечение эноксапарином натрия следует незамедлительно прекратить, а пациента следует перевести на другое негепариновое антикоагулянтное альтернативное лечение.

### Кровотечение

Как и при применении других антикоагулянтов, возможно возникновение кровотечения. При развитии кровотечения следует определить его причину и назначить соответствующее лечение.

Эноксапарин натрия, как и при применении любой другой антикоагулянтной терапии, следует применять с осторожностью при состояниях с повышенной вероятностью кровотечения, таких как:

- нарушение гемостаза,
- пептическая язва в анамнезе,
- недавно перенесенный ишемический инсульт,
- тяжелая артериальная гипертензия,
- недавняя диабетическая ретинопатия,
- нейрохирургическая или офтальмологическая операция,
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

### Лабораторные анализы

В дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, эноксапарин натрия существенно не влияет на время кровотечения и показатели свертывания крови, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При более высоких дозах может повышаться активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активированное время свертывания (АВС). Повышение значений АЧТВ и АВС не находится в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности эноксапарина натрия и, следовательно, не могут использоваться в качестве надежных показателей при контроле за активностью эноксапарина натрия.

### Спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция

Спинальную/эпидуральную анестезию или люмбальную пункцию нельзя проводить в течение 24 часов после применения эноксапарина натрия в терапевтических дозах (см. также раздел *Противопоказания*).

Описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при применении эноксапарина натрия и одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции с развитием длительного или необратимого паралича. Эти явления встречаются редко при режимах дозирования эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки или ниже. Риск этих явлений выше при использовании высоких доз эноксапарина натрия, при использовании послеоперационных постоянных эпидуральных катетеров, при одновременном применении дополнительных лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз, таких как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), при

проведении травматической или повторной эпидуральной или спинальной пункции или у пациентов с наличием в анамнезе спинального хирургического вмешательства или спинальной деформации.

Для того, чтобы снизить потенциальный риск кровотечения, ассоциированный с одновременным применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или спинальной пункции, следует принимать во внимание фармакокинетический профиль эноксапарина натрия (см. раздел *Фармакокинетика*). Чтобы уменьшить потенциальный риск кровотечения, установку и удаление катетера лучше всего проводить, когда антикоагуляционный эффект после применения эноксапарина является низким, однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагуляционного эффекта у разных пациентов не известно. У пациентов с клиренсом креатинина [15 - 30 мл/минута] следует соблюдать дополнительную осторожность в связи с тем, что выведение эноксапарина натрия является более длительным (см. раздел *Способ применения и дозировка*).

Если врач принимает решение проводить антикоагуляционную терапию во время выполнения эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции, частый мониторинг должен проводиться для того, чтобы обнаружить любые признаки и симптомы неврологических нарушений, таких как боль по средней линии спины, сенсорные или двигательные нарушения (онемение или слабость в нижних конечностях), дисфункция кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента следует предупредить о необходимости незамедлительно информировать врача, если появились признаки развития любого из вышеперечисленных неврологических симптомов. Если подозревается развитие признаков или симптомов спинальной гематомы, следует начать срочную диагностику и лечение, включая рассмотрение возможности проведения декомпрессии спинного мозга, даже если подобное лечение не сможет предотвратить или привести к обратному развитию неврологических осложнений.

#### Некроз кожи / кожный васкулит

Сообщалось о некрозе кожи и кожном васкулите при применении НМГ, в таких случаях необходимо незамедлительно прекратить применение эноксапарин.

#### Чрескожные процедуры реваскуляризации коронарных сосудов

Для того, чтобы минимизировать риск кровотечения после инструментальных вмешательств на сосудах во время лечения нестабильной стенокардии, ОКСбпСТ и острого ОКСспСТ, следует точно соблюдать рекомендованные интервалы между дозами инъекций эноксапарина натрия. Очень важно достичь состояния адекватного гемостаза в месте артериального доступа после проведения ЧКВ. В случае применения закрывающего устройства интродьюсер может быть удален немедленно. При использовании метода остановки местного кровотечения с помощью давящей повязки интродьюсер должен быть извлечен через 6 часов с момента последней внутривенной или подкожной инъекции эноксапарина. Если лечение эноксапарином будет продолжаться, то следующая доза препарата должна быть введена не ранее, чем через 6-8 часов после удаления интродьюсера. За местом артериального доступа следует вести наблюдение, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

#### Острый инфекционный эндокардит

Применение гепарина обычно не рекомендовано у пациентов с острым инфекционным эндокардитом в связи с риском церебрального кровотечения. Если подобное применение абсолютно необходимо, решение следует принимать только после тщательной оценки индивидуальной пользы/риска.

#### Механические клапаны сердца

Исследования, позволяющие достоверно оценить эффективность и безопасность эноксапарина в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с механическими клапанами сердца, не проводились. Тем не менее, были зарегистрированы отдельные случаи тромбозов механических клапанов сердца у пациентов, принимавших эноксапарин для профилактики тромбоэмболии. Отягощающие факторы, включая фоновое заболевание и недостаток клинических данных, ограничивают оценку этих случаев. Некоторые из этих случаев были описаны у беременных женщин, у которых тромбоз привел к смерти матери и плода. Следовательно, беременные женщины с механическими клапанами сердца относятся к группе повышенного риска развития тромбоэмболии.

#### Беременные женщины с механическими клапанами сердца

Использование эноксапарина для профилактики образования тромбов у беременных женщин с механическими клапанами сердца не изучено в достаточной мере. В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими клапанами сердца, получавших эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки для снижения риска тромбоэмболических осложнений, у 2 из 8 женщин развился тромбоз, ставший причиной обструкции клапана, приведшей к гибели матери и плода. В ходе постмаркетингового наблюдения за применением препарата были зарегистрированы, отдельные случаи тромбоза у беременных женщин с механическими клапанами сердца, получавших эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений. Следовательно, беременные женщины с механическими клапанами сердца относятся к группе повышенного риска развития тромбоэмболии.

#### Пожилые пациенты

При применении препарата в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста повышенного риска развития кровотечений не наблюдается. Пожилые пациенты (особенно пациенты в возрасте восьмидесяти лет и старше) могут иметь повышенный риск кровотечений при применении препарата в лечебной дозе. Рекомендовано тщательное клиническое наблюдение, а также можно рассмотреть возможность снижения дозы у пациентов в возрасте старше 75 лет, которые получают лечение по поводу ОКСспST (см. разделы *Способ применения и дозировка* и *Фармакокинетика*).

#### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью в результате увеличения экспозиции к эноксапарину натрия, повышается риск развития кровотечения. За такими пациентами рекомендовано проведение тщательного клинического наблюдения, а также следует рассмотреть возможность проведения биологического мониторинга посредством определения анти-Ха активности (см. разделы *Способ применения и дозировка* и *Фармакокинетика*).

Эноксапарин натрия не рекомендован для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) в связи с недостатком

данных для этой популяции за рамками профилактики тромбообразования при экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15 - 30 мл/мин), поскольку экспозиция к эноксапарину натрия значительно повышена, рекомендована коррекция дозировки для терапевтических и профилактических диапазонов дозирования (см. раздел *Способ применения и дозировка*).

Не требуется корректировать дозы у пациентов с умеренной (клиренс креатинина 30 - 50 мл/мин) и легкой (клиренс креатинина 50 - 80 мл/мин) почечной недостаточностью.

#### Нарушение функции печени

Эноксапарин натрия следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени вследствие повышенной вероятности кровотечения. Коррекция дозы на основании мониторинга анти-Ха уровней не является надежной у пациентов с циррозом печени и не рекомендована (см. раздел *Фармакокинетика*).

#### Низкая масса тела

Наблюдается увеличение экспозиции эноксапарина при его профилактическом назначении (без корректировки дозы в зависимости от веса пациента) у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг, что может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Поэтому у таких пациентов рекомендован тщательный клинический мониторинг (см. *Фармакокинетика*).

#### Пациенты с ожирением

Тучные пациенты имеют более высокий риск развития тромбоэмболии. Безопасность и эффективность профилактических доз у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) не была полностью определена и нет соглашения в вопросе коррекции дозы. Необходим более тщательный мониторинг за возникновением признаков и симптомов тромбоэмболии у таких пациентов.

#### Гиперкалиемия

Гепарины могут подавлять секрецию надпочечниками альдостерона, приводя к гиперкалиемии (см. раздел *Побочное действие*), в частности, у таких пациентов, как лица с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, существовавшим ранее метаболическим ацидозом, а также у лиц, принимающих лекарственные препараты, повышающие уровень калия (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). Уровни калия в плазме следует отслеживать регулярно, особенно у пациентов группы риска.

#### Прослеживаемость

НМГ представляют собой биологические лекарственные препараты. Для того, чтобы улучшить прослеживаемость НМГ, рекомендовано, чтобы медицинские работники регистрировали торговое наименование и номер серии применяемого препарата в файле пациента.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

Одновременное применение не рекомендовано

- Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (см. раздел *Меры предосторожности*)

Рекомендовано, чтобы применение некоторых препаратов, которые оказывают влияние на гемостаз, было прекращено до терапии эноксапарином натрия, кроме случаев, когда это строго показано. Если показано применение комбинации, эноксапарин натрия в случае необходимости следует применять при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге.

К средствам, оказывающим влияние на гемостаз, относятся такие лекарственные препараты, как:

- Системные салицилаты, ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах и НПВС, включая кеторолак,
- Другие тромболитики (например, алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагулянты (см. раздел *Способ применения и дозировка*).

#### Одновременное применение с осторожностью

Следующие лекарственные препараты могут применяться с осторожностью одновременно с эноксапарином натрия:

- Другие лекарственные препараты, оказывающие влияние на гемостаз, такие как:
  - Ингибиторы агрегации тромбоцитов, в том числе ацетилсалициловая кислота, применяемая в антиагрегантной дозе (кардиозащита), клопидогрел, тиклопидин и антагонисты гликопротеина IIb/IIIa, показанные при остром коронарном синдроме по причине риска кровотечения,
  - Декстран 40,
  - Системные глюкокортикоиды.

- Лекарственные препараты, повышающие уровни калия:

Лекарственные препараты, которые повышают уровни калия в сыворотке, могут применяться одновременно с эноксапарином натрия при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге (см. разделы *Меры предосторожности* и *Побочное действие*).

## **4.6 Беременность, фертильность и грудное вскармливание**

### Беременность

Сведений о том, что эноксапарин проникает через плацентарный барьер во втором и третьем триместрах беременности нет. Нет никакой доступной информации относительно первого триместра.

В исследованиях на животных не выявлено никаких данных, свидетельствующих о фетотоксичности или тератогенности (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*). По данным исследований на животных выявлено, что проникновение эноксапарина через плаценту является минимальным.

Поскольку нет достаточных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин, и поскольку исследования на животных не всегда могут спрогнозировать

человеческую реакцию, эноксапарин натрия следует применять во время беременности, только в тех случаях, если врач установил в этом четкую необходимость.

За беременными женщинами, получающими эноксапарин натрия, следует проводить тщательное наблюдение на предмет появления признаков кровотечения или чрезмерной антикоагуляции, а также их следует предупредить о риске кровотечения. В целом, данные указывают на то, что нет данных, свидетельствующих о повышенном риске кровотечения, тромбоцитопении или остеопороза по сравнению с риском, наблюдаемым у небеременных женщин, кроме такового у беременных женщин с протезом клапана сердца (см. раздел *Меры предосторожности*).

Если планируется эпидуральная анестезия, рекомендуется отменить лечение эноксапарином заранее (см. раздел *Меры предосторожности*).

#### Грудное вскармливание

У крыс во время лактации концентрация <sup>35</sup>S-эноксапарина или его известных метаболитов в молоке была крайне низкой.

До настоящего времени остается неизвестным тот факт, выделяется ли неизмененный эноксапарин с грудным молоком. Абсорбция эноксапарина при приеме его внутрь маловероятна. Клексан можно применять во время грудного вскармливания.

#### Фертильность

Нет никаких клинических данных о влиянии эноксапарина на фертильность. Исследования на животных не показали никакого влияния на фертильность (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*).

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими**

**механизмами.**

Эноксапарин натрия не оказывает никакого или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

### **4.8 Побочное действие.**

#### Резюме профиля безопасности

Эноксапарин натрия был оценен у более чем 15000 пациентов, которые получали эноксапарин натрия в клинических исследованиях. Они включали 1776 случаев профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедического хирургического вмешательства или хирургического вмешательства на органах брюшной полости у пациентов с риском тромбоэмболических осложнений, 1169 случаев профилактики тромбоза глубоких вен у терапевтических пациентов с острым заболеванием со значительно ограниченной подвижностью, 559 случаев для лечения ТГВ с ТЭЛА или без ТЭЛА, 1578 случаев для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, а также 10176 случаев для лечения острого ОКСспST.

Режим применения эноксапарина натрия во время этих клинических исследований варьирует в зависимости от показаний. Доза эноксапарина натрия составляла 4000 МЕ (40 мг) п/к один раз в сутки для профилактики тромбоза глубоких вен после операций



или у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями и со значительно ограниченной подвижностью. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов, либо в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) п/к один раз в сутки. В клинических исследованиях по лечению нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q дозы составляли 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов, и в клиническом исследовании для лечения острого ОКСспСТ доза эноксапарина натрия составляла 3000 МЕ (30 мг) в/в болюсно, с последующим введением 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов.

В клинических исследованиях кровотечения, тромбоцитопения и тромбоцитоз были наиболее часто описываемыми реакциями (см. раздел *Меры предосторожности* и «*Описание отдельных нежелательных реакций*» ниже).

#### Сводная таблица с перечнем нежелательных реакций

Другие нежелательные реакции, наблюдаемые в клинических исследованиях и о которых сообщалось в ходе пост-маркетингового опыта применения (\* обозначены реакции из пост-маркетингового опыта применения) подробно описаны ниже.

Частота определяется следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечастые (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редкие (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); и очень редкие ( $< 1/10000$ ) или частота неизвестна (нельзя оценить, исходя из доступных данных). В пределах каждого класса систем органов нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- Частые: Кровотечение, геморрагическая анемия\*, тромбоцитопения, тромбоцитоз
- Редкие: Эозинофилия\*
- Редкие: Случаи развития иммунно-аллергической тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся развитием инфаркта органов или ишемии конечностей (см. раздел *Меры предосторожности*).

#### Нарушения со стороны иммунной системы

- Частые: Аллергическая реакция
- Редкие: Анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок\*

#### Нарушения со стороны нервной системы

- Частые: Головная боль\*

#### Нарушения со стороны сосудистой системы

- Редкие: Спинальная гематома\* (или нейроаксиальная гематома) при применении эноксапарина натрия и одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции. Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич (см. раздел *Меры предосторожности*).

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- Очень частые: Повышение уровней печеночных ферментов (в основном, трансаминазы > 3 раз выше верхней границы нормы)
- Нечастые: Печеночноклеточное (гепатоцеллюлярное) повреждение печени\*
- Редкие: Холестатическое повреждение печени\*

#### Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

- Частые: Крапивница, кожный зуд, эритема
- Нечастые: Буллезный дерматит
- Редкие: Алопеция(облысение)\*
- Редкие: Кожный васкулит\*, некроз кожи\*, обычно развивающийся в месте инъекции (этим феноменам обычно предшествовало появление пурпуры или эритематозных папул, инфильтрированных и болезненных). В этих случаях терапию препаратом Клексан следует прекратить. Узелки в месте введения\* (воспалительные узелки, которые не представляли собой кистозные полости, содержащие эноксапарин). Они исчезают через несколько дней, и не являются основанием для отмены лечения.

#### Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

- Редкие: Остеопороз\* после длительной терапии (более 3 месяцев)

#### Системные нарушения и осложнения в месте введения

- Частые: Гематома в месте введения, боль в месте введения, другие реакции в месте введения (такие как отек, кровотечение, гиперчувствительность, воспаление, объемное образование, боль или реакция)
- Нечастые: Местное раздражение, некроз кожи в месте введения

#### Отклонения от нормы в лабораторных анализах

- Редкие: Гиперкалиемия\* (см. разделы *Меры предосторожности* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### Кровотечения

К данным реакциям относятся обильные кровотечения, встречающиеся с максимальной частотой 4,2% у пациентов (хирургические пациенты). Некоторые из этих случаев были летальными. У хирургических пациентов кровотечение считается большим, если : (1) если кровотечение вызвало значимое клиническое явление или (2) если оно сопровождалось снижением гемоглобина  $\geq 2$  г/дл или потребовалось переливание 2 или более единиц препаратов крови. Забрюшинное и внутричерепное кровотечения всегда считались большими.

Как при применении других антикоагулянтов, при применении эноксапарина кровотечение может развиваться при наличии сопутствующих факторов риска, таких как: органические поражения, склонные к кровотечению, инвазивные процедуры или одновременное применение лекарственных препаратов, оказывающих влияние на гемостаз (см. разделы *Меры предосторожности* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

*Класс систем органов - Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

Профилактика у хирургических пациентов:

*Очень частые:* Кровотечение<sup>a</sup>

*Редкие:* Забрюшинное кровотечение

Профилактика у пациентов:

*Частые:* Кровотечение<sup>а</sup>

Лечение у пациентов с ТГВ с/без ТЭЛА:

*Очень частые:* Кровотечение<sup>а</sup>

*Нечастые:* Внутричерепное кровоизлияние, Забрюшинное кровотечение

Лечение у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца-Q:

*Частые:* Кровотечение<sup>а</sup>,

*Редкие:* Забрюшинное кровотечение

Лечение у пациентов с острым ОКСспST:

*Частые:* Кровотечение<sup>а</sup>

*Нечастые:* Внутричерепное кровоизлияние, Забрюшинное кровотечение

<sup>а</sup>: такие как гематома, кровоподтек, кроме таковых в месте введения, гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение.

#### Тромбоцитопения и тромбоцитоз

*Класс систем органов - Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Профилактика у хирургических пациентов:

*Очень частые:* Тромбоцитоз<sup>в</sup>

*Частые:* Тромбоцитопения

Профилактика у пациентов:

*Нечастые:* Тромбоцитопения

Лечение у пациентов с ТГВ с/без ТЭЛА:

*Очень частые:* Тромбоцитоз<sup>в</sup>

*Частые:* Тромбоцитопения

Лечение у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ беззубца-Q:

*Нечастые:* Тромбоцитопения

Лечение у пациентов с острым ОКСспST:

*Частые:* Тромбоцитоз<sup>в</sup>, Тромбоцитопения

*Очень редкие:* Иммуно-аллергическая тромбоцитопения

<sup>в</sup>: Повышение числа тромбоцитов >400 г/л

#### Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность эноксапарина натрия у детей не была установлена (см. раздел *Способ применения и дозировка*).

#### *Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях*

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет важное значение. Это позволяет продолжать контроль соотношения польза/риск лекарственного препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

## **4.9 Передозировка.**

### Признаки и симптомы

Случайная передозировка эноксапарина при внутривенном, экстракорпоральном или подкожном применении может привести к геморрагическим осложнениям. После перорального приема даже больших доз всасывание эноксапарина маловероятно.

#### Лечение передозировки

Антикоагулянтные эффекты можно в основном нейтрализовать путем медленного внутривенного введения протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного эноксапарина. Один 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект одного 1 мг (100 анти-Ха МЕ) эноксапарина (см. *информацию о применении солей протамина*), если эноксапарин вводился не более, чем за 8 часов до введения протамина. 0,5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг (100 анти-Ха МЕ) эноксапарина, если с момента введения последнего прошло более 8 часов или при необходимости введения второй дозы протамина. Если же после введения эноксапарина прошло 12 и более часов, введения протамина может не потребоваться.

Однако, даже при введении больших доз протамина сульфата, анти-Ха активность эноксапарина полностью не нейтрализуется (максимально на 60 %).

### **5. фармакологические свойства.**

**Фармакотерапевтическая группа:** Антитромботические средства. Производные гепарина.

**Код АТХ:** B01AB05.

#### **5.1 фармакодинамические свойства**

Эноксапарин представляет собой низкомолекулярный гепарин (НМГ) со средней молекулярной массой около 4500 дальтон, у которого антитромботическая и антикоагулянтная активность стандартного гепарина была разделена. Лекарственное вещество - это натриевая соль.

В очищенной *in vitro* системе эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (приблизительно 100 МЕ/мг) и низкой анти-IIa или антитромбиновой активностью (приблизительно 28 МЕ/мг) с соотношением 3,6. Эти антикоагулянтные свойства обуславливаются взаимодействием с антитромбином III (АТIII), что и проявляется в форме антитромботической активности у человека.

Вслед за анти-Ха/IIa активностью в исследованиях, проведенных на здоровых людях и пациентах, а также в доклинических моделях, у эноксапарина были обнаружены и иные антитромботические и противовоспалительные свойства. Они включают АТIII-зависимое ингибирование других факторов коагуляции, таких как фактор VIIa, индукцию эндогенного ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда (vWF) из эндотелия сосудов в кровоток. Все вышеперечисленные механизмы действия эноксапарина приводят к проявлению его антитромботических свойств.

При использовании эноксапарина в профилактических дозах он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При применении в лечебных дозах АЧТВ может удлиняться в 1,5 -2,2 раза относительно контрольного времени при пиковой активности.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с хирургическим вмешательством

Продленная профилактика ВТЭ после ортопедического вмешательства

В двойном-слепом исследовании продленной профилактики у пациентов, которым проводилось эндопротезирование тазобедренного сустава, 179 пациентов без венозных тромбоэмболических осложнений, которые первоначально получали лечение во время госпитализации с применением эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) п/к, были рандомизированы на режим после выписки в виде эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) (n = 90) один раз в сутки п/к или плацебо (n = 89) на протяжении 3 недель. Частота ТГВ во время продленной профилактики была значительно ниже при применении эноксапарина натрия, в сравнении с плацебо. Не было случаев ТЭЛА и больших кровотечений.

Данные по эффективности представлены в таблице ниже.

	Эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/к n (%)	Плацебо один раз в сутки п/к n (%)
Все пациенты, получавшие длительную профилактику	90 (100)	89 (100)
Всего ВТЭ	6 (6,6)	18 (20,2)
• Всего ТГВ (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Проксимальный ТГВ (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\*p vs. плацебо = 0,008  
#p vs. плацебо = 0,537

Во втором двойном-слепом исследовании 262 пациента без ВТЭ, которым проводилось эндопротезирование тазобедренного сустава, которые первоначально получали лечение во время госпитализации с применением эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) п/к, были рандомизированы на режим после выписки в виде эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) (n = 131) один раз в сутки п/к или плацебо (n=131) на протяжении 3 недель. Подобно первому исследованию частота ВТЭ во время продленной профилактики была значительно ниже для эноксапарина натрия, в сравнении с плацебо, как для общего числа ВТЭ (эноксапарин натрия: 21 [16 %] в сопоставлении с плацебо: 45 [34,4 %]; p = 0,001) и проксимального ТГВ (эноксапарин натрия: 8 [6,1 %] в сопоставлении с плацебо: 28 [21,4 %]; p=<0,001). Не было обнаружено никаких различий в частоте больших кровотечений между группой эноксапарина натрия и группой плацебо.

Продленная профилактика ТГВ после хирургического вмешательства по поводу злокачественного новообразования

Двойное-слепое многоцентровое исследование сравнивало четырехнедельный и недельный режим профилактики эноксапарином натрия в отношении безопасности и эффективности у 332 пациентов, которым проводилось плановое хирургическое вмешательство по поводу злокачественного новообразования органов брюшной полости или малого таза. Пациенты получали эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) п/к ежедневно на протяжении 6 - 10 дней, и они были рандомизированы на получение либо эноксапарина натрия, либо плацебо на протяжении еще 21 дня. Двусторонняя венография проводилась в промежутке между 25-м и 31-м днем или раньше, если появлялись симптомы венозной тромбоэмболии. За пациентами проводилось

наблюдение в течение трех месяцев. Профилактика эноксапарином натрия в течение четырех недель после хирургического вмешательства по поводу злокачественного новообразования органов брюшной полости или малого таза значительно снижала частоту подтвержденного венографически тромбоза, в сравнении с профилактикой эноксапарином натрия в течение одной недели. Частота венозной тромбоемболии в конце двойной слепой фазы составляла 12,0% (n = 20) в группе плацебо и 4,8 % (n = 8) в группе эноксапарина натрия; p = 0,02. Это различие сохранялось через три месяца [13,8 % против 5,5 % (n = 23 против 9), p = 0,01]. Не было никаких различий в частоте кровотечений или других осложнений во время двойного слепого исследования или периодов последующего наблюдения.

Профилактика венозных тромбоемболических осложнений у пациентов терапевтического профиля с острыми заболеваниями и ограниченной подвижностью

В двойном-слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах эноксапарин натрия 2000 МЕ (20 мг) или 4000 МЕ (40 мг) однократно в сутки п/к сравнивали с плацебо для профилактики ТГВ у терапевтических пациентов со значительно ограниченной подвижностью во время острого заболевания (что определялось по дистанции ходьбы <10 метров в течение ≤3 дней). Это исследование включало пациентов с сердечной недостаточностью (Класс III или IV по NYHA); острой дыхательной недостаточностью или осложненной хронической дыхательной недостаточностью и острой инфекцией или острым ревматологическим заболеванием; если это сопровождалось, по крайней мере, одним фактором риска ВТЭ (возраст ≥75 лет, злокачественное новообразование, предшествовавшая ВТЭ, ожирение, варикозное расширение вен, гормональная терапия и хроническая сердечная или дыхательная недостаточность).

В общей сложности 1102 пациента были включены в исследование, и 1073 пациентов получили лечение. Лечение продолжалось в течение 6 - 14 дней (средняя продолжительность 7 дней). Эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/к, значительно снижал частоту ВТЭ в сравнении с плацебо. Данные по эффективности представлены в таблице ниже.

	Эноксапарин натрия 2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки п/к n (%)	Эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/к n (%)	Плацебо n (%)
Все пациенты, получавшие лечение во время острого заболевания	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Всего ВТЭ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Всего ТГВ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Проксимальный ТГВ (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ВТЭ = венозные тромбоемболические осложнения, которые включали ТГВ, ТЭЛА и смерть, которая, предположительно, имела тромбоемболическую причину *p vs. плацебо = 0,0002			

Приблизительно через 3 месяца после включения частота ВТЭ оставалась значительно ниже в группе эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) в сопоставлении с группой на плацебо.

Частота всех и больших кровотечений составляла 8,6 % и 1,1 % в группе плацебо, 11,7 % и 0,3 % в группе на эноксапарине натрия в дозе 2000 МЕ (20 мг) и 12,6 % и 1,7 % в группе на эноксапарине натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг), соответственно.

Лечение тромбоза глубоких вен с ТЭЛА или без неё

Во многоцентровом исследовании в параллельных группах 900 пациентов с острым ТГВ нижней конечности с или без ТЭЛА были рандомизированы для стационарного (госпитального) лечения с применением либо (i) эноксапарина натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки п/к, (ii) эноксапарина натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов п/к, либо (iii) гепарина в/в болюсно (5000 МЕ), за которым следовала непрерывная инфузия (применялось для достижения АЧТВ 55 - 85 секунд). В общей сложности, 900 пациентов были рандомизированы в исследование, и все пациенты получали лечение. Все пациенты также получали варфарин (дозу корректировали соответственно протромбиновому времени для достижения МНО от 2,0 до 3,0), начиная с 72 часов от начала применения эноксапарина натрия или стандартной терапии гепарином и продолжая на протяжении 90 дней. Эноксапарин натрия или стандартная терапия гепарином применялись на протяжении, как минимум, 5 дней и до того, как будет достигнуто целевое значение МНО для варфарина. Оба режима эноксапарина натрия были эквивалентны стандартной терапии гепарином в снижении риска рецидивирующей венозной тромбоэмболии (ТГВ и/или ТЭЛА). Данные по эффективности представлены в таблице ниже.

	Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки п/к n (%)	Эноксапарин натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки п/к n (%)	Скорректированная по АЧТВ терапия гепарином в/в n (%)
Все получавшие лечение пациенты с ТГВ с или без ТЭЛА	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Всего ВТЭ	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Только ТГВ (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Проксимальный ТГВ (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• ТЭЛА (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ВТЭ = венозная тромбоэмболия (ТГВ и/или ЛЭ)

\* 95% доверительные интервалы для различий в лечении для всех ВТЭ составляли:

- эноксапарин натрия один раз в сутки в сопоставлении с гепарином (от -3,0 до 3,5)
- эноксапарин натрия каждые 12 часов в сопоставлении с гепарином (от -4,2 до 1,7).

Большие кровотечения отмечались 1,7 % в группе на эноксапарине натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки, 1,3 % в группе на эноксапарине натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки и 2,1 % в группе на гепарине, соответственно.

#### Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

В крупном многоцентровом исследовании 3171 пациент, в острой фазу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q, были рандомизированы, для получения ацетилсалициловой кислоты (от 100 мг до 325 мг один раз в сутки) в комбинации с эноксапарином натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов, или в/в нефракционированным гепарином, доза которого была откорректирована на основе АЧТВ. Пациенты должны были получать лечение в стационаре на протяжении как минимум 2 дней и максимум 8 дней, до клинической стабилизации, процедур реваскуляризации или выписки из стационара. За пациентами должно было проводиться наблюдение на протяжении до 30 дней. В сравнении с гепарином эноксапарин натрия значительно снижал частоту комбинированного исхода рецидива стенокардии, инфаркта миокарда и смерти, демонстрируя снижение с 19,8% до 16,6% (относительное снижение риска 16,2 %) на 14-й день. Это снижение сохранялось через 30 дней (с 23,3% до 19,8%; относительное снижение риска 15%).

Не было никаких значимых различий в частоте больших кровотечений, хотя кровотечения в месте п/к инъекции встречались чаще.

#### Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В крупном многоцентровом исследовании 20479 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОКСспST), подходивших для проведения фибринолиза, были рандомизированы для получения эноксапарина натрия в виде 3000 МЕ (30 мг) в/в болюсной инъекции плюс дозы 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к, за которой следовала п/к инъекция 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов или для в/в введения нефракционированного гепарина в течение 48 часов в дозе, откорректированной с учетом АЧТВ. Все пациенты также получали лечение ацетилсалициловой кислотой на протяжении, как минимум, 30 дней. Стратегия дозирования эноксапарина натрия корректировалась для пациентов с тяжелым нарушением функции почек, а также для пожилых лиц в возрасте, как минимум, 75 лет. П/к инъекции эноксапарина натрия проводились до выписки из стационара или на протяжении максимум восьми дней (в зависимости от того, что наступит раньше).

В рамках этого исследования 4 716 (23%) пациентов подвергались коронарной ангиопластике в процессе антитромботической терапии с использованием слепого метода применения исследуемых лекарственных препаратов. Следовательно, для пациентов на эноксапарине натрия ЧКВ должно было проводиться на фоне применения эноксапарина натрия (не перевод) в режиме, установленном в предшествовавших исследованиях, т.е. пациенты не получали дополнительной дозы препарата, если последняя подкожная инъекция эноксапарина была осуществлена менее чем за 8 часов до вмешательства, или получали внутривенную болюсную инъекцию препарата в дозе 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг), если последняя подкожная инъекция эноксапарина осуществлялась более чем за 8 часов до ангиопластики.



Эноксапарин в значительной степени снижал частоту оцениваемых событий (первичная конечная точка - комбинированная оценка эффективности, включающая рецидив инфаркта миокарда и смертельные случаи без выяснения причины в течение 30 суток после включения пациента в исследование: 9,9% в группе эноксапарина *по сравнению с* 12,0% в группе нефракционированного гепарина - снижение относительного риска на 17% ( $p < 0,001$ )).

Польза лечения эноксапарином натрия, очевидная для ряда исходов по эффективности, проявлялась через 48 часов, в это время имело место снижение относительного риска повторного инфаркта миокарда на 35%, в сравнении с лечением нефракционированным гепарином ( $p < 0,001$ ).

Преимущество эноксапарина в отношении первичной конечной точки было постоянным в различных подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, локализации инфаркта миокарда, наличия в анамнезе сахарного диабета или инфаркта миокарда, типа применяемого тромболитического препарата и интервала времени между появлением первых клинических признаков и началом лечения.

Эноксапарин продемонстрировал значительное преимущество *по сравнению с* нефракционированным гепарином у пациентов, которые подвергались коронарной ангиопластике в течение 30 суток после включения в исследование (снижение относительного риска 23%) и у пациентов, которые не подвергались коронарной ангиопластике (снижение относительного риска 15%,  $p = 0,27$  для взаимодействия).

Частота 30-дневной комбинированной конечной точки смерти, повторный инфаркт миокарда или внутривенное кровотечение (показатель чистой клинической пользы) была значительно ниже ( $p < 0,0001$ ) в группе на эноксапарине натрия (10,1 %), в сравнении с группой на гепарине (12,2 %), представляя 17 % снижение относительного риска в пользу лечения эноксапарином натрия.

Частота больших кровотечений через 30 дней была значительно выше ( $p < 0,0001$ ) в группе на эноксапарине натрия (2,1 %) в сопоставлении с группой на гепарине (1,4 %). Имела место более высокая частота желудочно-кишечных кровотечений в группе на эноксапарине натрия (0,5 %), в сопоставлении с группой на гепарине (0,1 %), тогда как частота внутривенных кровотечений была подобной в обеих группах (0,8 % при применении эноксапарина натрия в сопоставлении с 0,7 % на гепарине).

Положительный эффект эноксапарина в отношении первичной конечной точки исследования, обнаруженный к 30-ому дню, сохранялся на протяжении 12 месяцев последующего наблюдения.

#### Нарушение функции печени

На основании данных литературы, применение эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) у пациентов с циррозом (класс В-С по классификации Чайлд-Пью) оказалось безопасным и эффективным в предотвращении тромбоза воротной вены. Следует отметить, что исследования литературы могут иметь ограничения. Следует проявлять осторожность у пациентов с нарушением функции печени, так как у таких пациентов существует повышенная вероятность кровотечения (см. раздел *Меры предосторожности*), и официальные исследования выбора доз не проводились у пациентов с циррозом (класс А, В, но не С по классификации Чайлд-Пью).

## **5.2 Фармакокинетика.**

### *Общие характеристики*

Фармакокинетические параметры эноксапарина изучались главным образом в отношении продолжительности анти-Ха активности в плазме, а также в отношении анти-Па активности в рекомендованном дозовом диапазоне после однократного или многократного подкожного введения и после однократного внутривенного введения. Количественное определение анти-Ха и анти-Па фармакокинетической активности проводилось с использованием утвержденных амидолитических методов.

### *Всасывание*

Биодоступность эноксапарина при подкожном введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100 %.

Могут использоваться различные дозы, формы и режимы дозирования.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3-5 часов после подкожного введения препарата и составляет примерно 0,2; 0,4; 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после подкожного введения 20, 40 мг и 1 мг/кг и 1,5 мг/кг (2 000 анти-Ха МЕ, 4 000 анти-Ха МЕ и 100 анти-Ха МЕ/кг и 150 анти-Ха МЕ/кг), соответственно.

Внутривенная болюсная инъекция в дозе 30 мг (3 000 анти-Ха МЕ) с последующим немедленным подкожным введением эноксапарина в дозе 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг), а затем через каждые 12 часов приводили к образованию первоначального пика анти-Ха активности на уровне 1,16 МЕ/мл (n=16) и среднего воздействия, соответствующего 88% от уровня стационарной концентрации. Стационарная концентрация достигалась на второй день лечения.

После повторного п/к применения режимов 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки и 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки у здоровых добровольцев стационарная концентрация достигается на 2-ой день со средним воздействием, которое примерно на 15 % выше, чем после однократной дозы. После повторного п/к применения режима 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки стационарная концентрация достигается на 3 - 4 день при среднем воздействии, которое примерно на 65% выше, чем после однократной дозы, и средние максимальный и минимальный уровни анти-Ха активности составляли примерно 1,2 МЕ/мл и 0,52 МЕ/мл, соответственно.

Вводимый объем и концентрация дозы в диапазоне 100-200 мг/мл не оказывали влияния на фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика эноксапарина в указанных режимах дозирования носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторного п/к введения накопления не происходит.

Анти-Па активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-Па активность наблюдается примерно через 3-4 часа после подкожного введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) массы тела при двукратном введении и 1,5 мг/кг (150 анти-Ха МЕ/кг) массы тела при однократном введении, соответственно.

### *Распределение*

Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина натрия составляет около 4,3 литров и близок к объему крови.

### *Биотрансформация*

Эноксапарин в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью.

#### Выведение

Эноксапарин является препаратом с низким клиренсом. После внутривенного введения в течение 6 часов в дозе 1,5 мг/кг (150 анти-Ха МЕ/кг) массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляет 0,74 л/час.

Выведение препарата носит монофазный характер с периодами полувыведения 5 часов (после однократного подкожного введения) и 7 часов (после повторного введения препарата).

Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет примерно 10 % от введенной дозы и общая почечная экскреция активных и неактивных фрагментов составляет примерно 40 % от введенной дозы.

#### Особые популяции

##### Пожилые

Основываясь на результатах популяционного фармакокинетического анализа, было выявлено, что кинетический профиль эноксапарина не отличается у пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами при нормальной функции почек. Однако поскольку известно, что функция почек снижается с возрастом, у пожилых пациентов может наблюдаться сниженная элиминация эноксапарина (см. *Способ применения и дозировка, Противопоказания и Меры предосторожности*).

##### Нарушение функции печени

В исследовании, проведенном у пациентов с выраженным циррозом печени, которые получали лечение эноксапарином натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, снижение максимальной анти-Ха активности ассоциировалось со степенью тяжести нарушения функции печени (по Чайлд-Пью). Это снижение, в основном, объясняется снижением уровня АТШ как результат сниженного синтеза АТШ у пациентов с нарушением функции печени.

##### Почечная недостаточность

Наблюдается линейная взаимосвязь между клиренсом анти-Ха активности и клиренсом креатинина при достижении стационарной концентрации, что указывает на сниженный клиренс эноксапарина у пациентов со сниженной функцией почек. Воздействие анти-Ха фактора, выраженное посредством AUC (площадь под фармакокинетической кривой) в при стационарной концентрации, незначительно увеличивается при легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной степени (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нарушения функции почек после повторного подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 4 000 МЕ (40 мг) один раз в день. У пациентов с тяжелой формой нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) значительно увеличивается в среднем на 65% после многократного подкожного введения эноксапарина в дозе 4 000 МЕ (40 мг) один раз в день (см. *Способ применения и дозировка и Меры предосторожности*).

##### Гемодиализ

Фармакокинетика эноксапарина натрия сходна с фармакокинетикой у контрольной популяции после однократных в/в инъекций эноксапарина в дозах 25 МЕ/кг, 50 МЕ/кг или 100 МЕ/кг (0,25 мг/кг, 0,50 мг/кг или 1,0 мг/кг), однако AUC была в два раза выше, чем в контрольной популяции.

#### Вес пациента

После повторного подкожного введения эноксапарина в дозе 1,5 мг/кг (150 анти-Ха МЕ/кг) один раз в день средняя величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) анти-Ха активности значительно выше в стационарной концентрации у здоровых добровольцев с избыточным весом (индекс массы тела 30-48 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальным весом, в то время как величина максимальной анти-Ха активности не увеличивается. При подкожном введении препарата пациентам с избыточным весом отмечается более низкий откорректированный по весу пациента клиренс.

Было обнаружено, что если препарат вводили однократно подкожно в дозе 40 мг (4 000 анти-Ха МЕ) без корректировки дозы в зависимости от веса пациента, анти-Ха воздействие было на 52% выше у женщин с низким весом (< 45 кг) и на 27% выше у мужчин с низким весом (< 57 кг) по сравнению с контрольной группой пациентов с нормальным весом.

#### Фармакокинетические взаимодействия

Не наблюдалось фармакокинетических взаимодействий между эноксапарином и тромболитическими препаратами при одновременном введении этих лекарственных средств.

#### Доклинические данные по безопасности

Кроме антикоагулянтных эффектов эноксапарина натрия, не было никаких данных, свидетельствующих о нежелательных эффектах при дозе 15 мг/кг/сутки в 13-недельных исследованиях токсичности п/к доз на крысах и собаках и при дозе 10 мг/кг/сутки в 26-недельных исследованиях токсичности п/к и в/в доз на крысах и обезьянах.

Эноксапарин не обладал мутагенным действием при тестировании в системе *in vitro*, включая тест Эймса, при проведении теста на индуцирование мутаций в клетках лимфомы мышей и теста на индуцирование хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека, а также в системе *in vivo* в тесте на индуцирование хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс.

Исследования, проведенные на беременных крысах и кроликах с п/к дозами эноксапарина натрия до 30 мг/кг/сутки не выявили никаких данных, свидетельствующих о тератогенных эффектах или фетотоксичности. Было обнаружено, что эноксапарин натрия не оказывает никакого влияния на фертильность и репродуктивную функцию самцов и самок крыс при п/к дозах до 20 мг/кг/сутки.

## **6. фармацевтические данные.**

### **6.1 Вспомогательные вещества.**

В шприце	Предварительно заполненные шприцы			
	20 мг	40мг	60мг	80 мг
вода для инъекций до	0,2 мл	0,4 мл	0,6 мл	0,8мл

## 6.2 Срок и Условия хранения.

### Условия хранения

Не хранить при температуре выше 25 ° С.  
Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок годности

3 года. Не использовать препарат по истечении срока годности.

### Условия отпуска

По рецепту.

## 6.3 Формы выпуска

*Для дозировок 2000 анти-Ха МЕ/0,2мл; 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл:* по 0,2 мл, и 0,6 мл препарата, соответственно, в стеклянный шприц с защитной системой Превентис. По 2 шприца в блистере. По 1 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению упаковано в картонную пачку.

*Для дозировок 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл:* по 0,4 мл и 0,8 мл препарата, соответственно, в стеклянный шприц с защитной системой Превентис. По 2 шприца в блистере. По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению упаковано в картонную пачку.

## 7. Производитель:

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, произведено Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Адрес производителя:

180, Rue Jean Jaures  
94702 MAISONS-ALFORT  
FRANCE (ФРАНЦИЯ)

## 8. Владелец торговой лицензии.

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС  
82 Авениу распаил  
94250 жантилли  
ФРАНЦИЯ

82 avenue Raspail  
94250 GENTILLY

FRANCE

**9. Дата утверждения текста**

27/08/2018