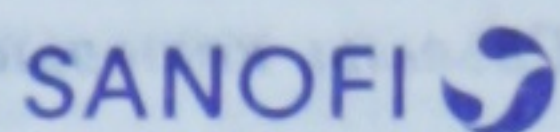


# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

## КЛЕКСАН® (CLEXANE®)



Торговое название препарата: Клексан® (Clexane®).

Международное непатентованное название: эноксапарин (enoxaparin).

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав

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

В 1 мл раствора для инъекций содержится 100 мг (10 000 анти-Ха МЕ) эноксапарина.

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

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Производные гепарина.

Код АТХ: B01AB05.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

Эноксапарин - низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон, причем содержание различных фракций представлено в следующей пропорции: менее 2000 дальтон - < 20 %, от 2000 до 8000 дальтон - > 68 %, более 8000 дальтон - < 18 %. Эноксапарин получают щелочным гидролизом бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Его структура характеризуется невосстанавливающимся фрагментом 2-О-сульфо-4-енирпазиринсульфонат кистеина и восстанавливающимся фрагментом 2-N-6-О-дисульфид-D-глюкозида. Структура эноксапарина содержит около 20% (в пределах от 15% до 25%) 1,6 ангидропроизводного в восстанавливаемомся фрагменте полисахаридной цепи. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин обладает высокой анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa (примерно 28 МЕ/мл). 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 противоспазматические свойства. Они включают АТIII-зависимое ингибирование других факторов коагуляции, таких как фактор VIIa, индукцию эндогенного ингибитора пути высвобождения тканевого фактора, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровотоке. Все вышеперечисленные механизмы действия эноксапарина приводят к проявлению его комплексных антитромботических свойств.

При использовании эноксапарина в профилактических дозах он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

#### Клиническая эффективность

Проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование MEDENOX, куда были включены 1102 пациента, с целью изучить частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с острыми нехирургическими заболеваниями и оптимальную схему тромбопрофилактики эноксапарин. Критерии включения: возраст старше 40 лет, ожидаемая длительность госпитализации более 6 дней, длительность иммобилизации менее 3 дней, госпитализация по поводу острых нехирургических заболеваний - затронула сердечно-сосудистую систему (II-IV функционального класса по NYHA), острая дыхательная недостаточность, не требующая вентиляции легких, другие острые заболевания в сочетании по крайней мере с одним фактором риска ТГВ (возраст старше 75 лет, рак, венозная тромбозомболия (ВТЗ) в анамнезе, ожирение, варикозная болезнь вен нижних конечностей, гормональная терапия, исключая гормонозаместительную терапию в менопаузу, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность). Длительность лечения составила 6-14 дней, средняя длительность - 7 дней, и достоверно не отличалась между группами эноксапарина и плацебо. Первичным критерием эффективности была частота любых ВТЗ (ТГВ и/или ТЭЛА) в первые 14 дней. ТГВ диагностировали с помощью флебографии - единственного валидированного объективного метода. Вторичным критерием эффективности была частота ВТЗ в течение 110 дней.

Всем пациентам проводили восходящую двустороннюю контрастную флебографию через 6-14 дней или раньше, если отмечались признаки ТГВ. При невозможности флебографии проводили ультразвуковое исследование вен. Диагноз ТЭЛА подтверждали с помощью скинтиграфии легких, легочной ангиографии, спиральной компьютерной томографии или на вскрытии.

Первичными критериями безопасности были смерть, геморрагические осложнения, тромбоцитопения и любые другие нежелательные явления или отклонения лабораторных показателей.

Основным критерием безопасности была частота кровотечений, которые являются следствием осложнения антикоагулянтной терапии. Регистрировали любые большие и средние геморрагические осложнения во время лечения.

Большими считали явные кровотечения, сопровождавшиеся трансфузией по крайней мере двух единиц эритроцитарной массы или целью крови или снижением уровня гемоглобина на 2,0 г/дл и более по сравнению с исходным, или ретроперитонеальными, внутричерепными или фатальными кровотечениями.

Явные кровотечения, не соответствовавшие критериям больших кровотечений, считали небольшими. Ежедневно осматривали место для инъекции (наличие гематомы диаметром более 5 мм). Перед началом лечения и каждые 3 дня проводили развернутый общий анализ крови.

Относительный риск ВТЗ в течение 14 дней при приеме эноксапарина 40 мг (4 000 МЕ) снизился на 63% (p<0,001). В течение 14 дней симптоматические нефатальные ТЭЛА наблюдались у 3 пациентов группы плацебо, 1 пациента группы эноксапарина 20 мг (2 000 МЕ) и ни у одного пациента группы эноксапарина 40 мг (4 000 МЕ). Через 3 месяца в группе эноксапарина 40 мг (4 000 МЕ) сохранялось снижение относительного риска ВТЗ на 59%, которое оставалось высоко статистически значимым (p<0,001). В отношении безопасности - частота

кровотечений и тромбоцитопении достоверно не отличалась между тремя группами. Частота реакций в месте инъекции (гематома размером более 5 мм) достоверно отличалась между группами плацебо и эноксапарина 40 мг (4 000 МЕ) (0 и 5 случаев, соответственно; p=0,03). Снижение риска не было достигнуто ценой увеличения частоты нежелательных явлений, особенно кровотечений или тромбоцитопении, по сравнению с плацебо.

Большинство пациентов в данном исследовании были госпитализированы по поводу респираторных или инфекционных заболеваний или острой сердечной недостаточности. Причины госпитализации были сходными во всех трех группах. В целом у 96,9% из 1102 пациентов имелся по крайней мере один фактор риска ВТЗ, а у 66% пациентов всех трех групп - два фактора риска и более.

Хотя дизайн исследования не предполагал выявления разницы смертности, тем не менее, через 3 месяца была выявлена тенденция к ее снижению в группе эноксапарина 40 мг (4 000 МЕ).

#### Лечение пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q.

В большое многоцентровое исследование ESSENCE был включен 3 171 пациент в острой фазе нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q. Пациенты были рандомизированы для получения наряду с аспирином (от 100 до 325 мг один раз в день) подкожной инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) через каждые 12 часов, либо внутривенной инъекции нефракционированного гепарина (для которого была откорректирована на основе АЧТВ. Пациенты получали лечение в клинике в течение как минимум двух дней и максимум 8 дней до клинической стабилизации, процедуры реваскуляризации или выписки из стационара.

Затем пациенты наблюдались в течение 30 дней. Эноксапарин по сравнению с гепарином значительно снижал частоту рецидива стенокардии, инфаркта миокарда и смертельного исхода со снижением относительного риска на 16,2% на 14-й день, причем данная тенденция сохранялась на протяжении 30-дневного периода. Более того, меньшее количество пациентов в группе эноксапарина проходили процедуру реваскуляризации либо с использованием чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, либо подвергались шунтированию коронарной артерии (уменьшение относительного риска на 15,8% на 30-е сутки).

#### Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с тромболитическими препаратами у пациентов, подпадающих под ограничения для проведения последующей коронарной ангиопластики.

В большом многоцентровом исследовании EXTRACT TIMI 25 20479 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, получавших лечение с применением фибринолитических препаратов, были рандомизированы либо в группу пациентов, которым вводили эноксапарин в виде внутривенной болюсной инъекции в дозе 30 мг (3 000 анти-Ха МЕ), после которой немедленно проводилась подкожная инъекция эноксапарина в дозе 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг), с последующими подкожными инъекциями этого лекарственного препарата в дозе 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) через каждые 12 часов, либо в группу пациентов, которым вводили внутривенно нефракционированный гепарин в виде болюсной инъекции в дозе 60 МЕ/кг (максимально 4 000 МЕ) с последующей длительной инфузией в дозе, откорректированной с учетом АЧТВ. Подкожные инъекции эноксапарина осуществлялись вплоть до выписки пациента из клиники или в течение максимального периода времени продолжительностью 8 суток (в 75% случаев, по крайней мере, 6 суток). Половине пациентов, получавших гепарин, этот препарат вводили в течение периода времени менее чем 48 часов (в 29,5% случаев  $\geq$  36 часов). Все пациенты также получали аспирин, по крайней мере, в течение 30 суток. Корректировка дозы эноксапарина осуществлялась для пациентов в возрасте 75 лет и старше: 0,75 мг/кг (75 МЕ/кг) в виде подкожной инъекции через каждые 12 часов без первоначальной внутривенной болюсной инъекции.

В рамках этого исследования 4 716 (23%) пациентов подвергались коронарной ангиопластике в процессе антитромботической терапии с использованием слепого метода применения исследуемых лекарственных препаратов. 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 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/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)). Частота рецидива инфаркта миокарда была значительно ниже в группе пациентов, получавших эноксапарин (3,4% по сравнению с 5%, p < 0,001, снижение относительного риска - 31%). Частота смертельных случаев была ниже в группе пациентов, которым проводилось лечение с применением эноксапарина, без статистически значимых различий между группами (6,9% по сравнению с 7,5%, p = 0,11).

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 (10,8% по сравнению с 13,9%, снижение относительного риска 23%) и у пациентов, которые не подвергались коронарной ангиопластике (9,7% по сравнению с 11,4%, снижение относительного риска 15%).

Анализ сочетанных критериев, определяющих общий клинический эффект, показал статистически значимое преимущество эноксапарина (p<0,0001) по сравнению с нефракционированным гепарином: снижение относительного риска 14% в пользу эноксапарина (11,0% по сравнению с 12,8%) для сочетанных критериев, включающих смертельные случаи, рецидив инфаркта миокарда или серьезные кровотечения (критерии TIMI) к 30-ому дню, и 17% (10,1% по сравнению с 12,2%) для сочетанных критериев, включающих смертельные случаи, рецидив инфаркта миокарда или внутричерепные кровотечения в течение 30 суток.

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

Частота серьезных кровотечений к 30-ому дню была значительно выше (p<0,0001) в группе пациентов, получавших эноксапарин (2,1% по сравнению с группой пациентов, получавших нефракционированный гепарин (1,4%). Более высокая частота развития кровотечений в желудочно-кишечном тракте была зарегистрирована в группе пациентов, получавших эноксапарин (0,5%) по сравнению с группой пациентов, получавших гепарин, в то время как частота внутричерепных кровотечений была примерно одинаковой в обеих группах (0,8% в группе с эноксапарин по сравнению с 0,7% в группе с гепарином).

#### Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры эноксапарина изучали в плазме у пациентов в отношении продолжительности анти-Ха активности в плазме, а также в отношении анти-IIa активности в рекомендованном дозовом диапазоне после однократного или многократного подкожного введения и после однократного внутривенного введения. Количественное определение анти-Ха и анти-IIa фармакокинетической активности

проводилось с использованием утвержденных амидолитических методов со специфическими субстратами и стандартом эноксапарина, откалиброванным по отношению к международному стандарту для низкомолекулярных гепаринов (NIBSC).

Фармакокинетика эноксапарина в указанных режимах дозирования носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторного подкожного введения 40 мг (4 000 анти-Ха МЕ) эноксапарина один раз в сутки и подкожного введения эноксапарина натрива в дозе 1,5 мг/кг (150 анти-Ха МЕ/кг) массы тела один раз в сутки у здоровых добровольцев равновесная концентрация достигается ко 2 дню, причем площадь под фармакокинетической кривой в среднем на 15 % выше, чем после однократного введения. После повторных подкожных введений эноксапарина в суточной дозе 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) массы тела два раза в сутки равновесная концентрация достигается через 3-4 дня, причем площадь под фармакокинетической кривой в среднем на 65 % выше, чем после однократного введения и средние значения максимальных концентраций составляют соответственно 1,2 МЕ/мл и 0,32 МЕ/мл.

Биодоступность эноксапарина при подкожном введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100 %. Вводимый объем и концентрация дозы в диапазоне 100-200 мг/мл не оказывали влияния на фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев.

Анти II-a активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa 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 (150 анти-Ха МЕ/кг) массы тела при однократном введении, соответственно.

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 средней продолжительности воздействия, соответствующей 88% от уровня стабильного состояния. Стабильное состояние достигалось на второй день лечения. Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина составляет примерно 5 л и приближается к объему крови.

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 4 часа (после однократного подкожного введения) и 7 часов (после многократного введения препарата).

Эноксапарин в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет примерно 10 % от введенной дозы и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет примерно 40 % от введенной дозы.

#### Характеристика препарата для особых групп пациентов

##### Пожилые пациенты

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 почек

Наблюдается линейная зависимость между клиренсом анти-Ха активности и клиренсом креатинина при стабильном состоянии, что указывает на сниженный клиренс эноксапарина у пациентов со сниженной функцией почек. Воздействие анти-Ха фактора, выраженное посредством AUC (площадь под фармакокинетической кривой) в стабильном состоянии, значительно увеличивается при легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной степени (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нарушения функции почек после многократного подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг (4 000 анти-Ха МЕ) 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 40 мг (4 000 анти Ха МЕ) один раз в день (см. Способ применения и дозировка и Меры предосторожности).

##### Нарушение функции печени.

Клинические исследования на данной категории пациентов не проводились.

##### Вес пациента

После многократного 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 стабильном состоянии 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 Amax 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, 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.

##### Гемодиализ

Результаты единственного исследования свидетельствуют о том, что скорость элиминации препарата при гемодиализе является примерно такой же, как и у пациентов контрольной группы, однако величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) при гемодиализе была в два раза выше, чем в контрольной популяции пациентов после введения эноксапарина в виде однократной внутривенной инъекции в дозах 0,25 мг/кг (25 анти-Ха МЕ/кг) или 0,50 мг/кг (50 анти-Ха МЕ/кг).

##### Фармакокинетическое взаимодействие

Не проводилось фармакокинетических взаимодействий между эноксапарин и тромболитическими препаратами при одновременном введении этих лекарственных средств.

##### Доклинические данные по безопасности

Длительных исследований на животных для оценки канцерогенного потенциала эноксапарина не проводилось.

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.

Было обнаружено, что эноксапарин не оказывает влияния на фертильность и репродуктивную способность у самцов и самок крыс после многократного подкожного введения препарата в дозах вплоть до 20 мг/кг/сутки (2 000 анти-Ха МЕ/кг/сутки). Исследования на тератогенное действие были проведены на беременных крысах и кроликах после многократных подкожных инъекций эноксапарина в дозах вплоть до 30 мг/кг/сутки (3 000 анти-Ха МЕ/кг/сутки). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эноксапарин не оказывает тератогенного действия, а также не обладает

**Пациенты, которые недавно перенесли хирургическое вмешательство или травму (в течение 3 последних месяцев):**

Систематический мониторинг лабораторных показателей должен осуществляться у всех пациентов независимо от того, носит ли терапия профилактический или лечебный характер, учитывая, что количество случаев возникновения ГИТ у этих пациентов превышает 0,1 %, а иногда превышает 1 %. Этот мониторинг включает в себя клиническое наблюдение и подсчет количества тромбоцитов:

- перед назначением лечения НМГ или позже в течение 24 часов от начала;
- два раза в неделю в течение одного месяца (период повышенного риска);
- затем один раз в неделю до прекращения лечения в случае длительного лечения.

**Пациенты, которые не перенесли хирургическое вмешательство или травмы (в течение 3 последних месяцев):**

Систематический мониторинг лабораторных показателей должен осуществляться независимо от того, носит ли терапия профилактический или лечебный характер, а также согласно рекомендациям, представленным для пациентов, которые недавно перенесли хирургическое вмешательство или травму (см. пункт выше), у следующих пациентов:

- которые в течение последних 6 месяцев получали нефракционированный гепарин или НМГ, учитывая, что количество случаев возникновения ГИТ у этих пациентов превышает 0,1%, а иногда превышает 1 %;
- которые имеют подтвержденные сопутствующие заболевания и потенциальный риск возникновения ГИТ.

*В других случаях, учитывая частоту ГИТ менее 0,1%, мониторинг количества тромбоцитов может быть сведен к следующему:*

- однократное определение количества тромбоцитов в начале или не позднее чем через 24 часа после начала лечения;
- однократное определение количества тромбоцитов в случае, если клинические признаки указывают на ГИТ (любые новые эпизоды артериальных и/или венозных тромбозэмболических осложнений, любые болезненные поражения кожи в месте инъекции, аллергические или анафилактикоидные). Пациент должен быть проинформирован лечащим врачом о возможности возникновения таких событий и необходимости предотвращения

• ГИТ должна быть заподозрена при числе тромбоцитов <150000/mm<sup>3</sup> (или 150 Giga / л) и/или когда число тромбоцитов падает на 50% или 30%, по сравнению с количеством тромбоцитов в начале лечения. Вероятность этого наиболее высока между 5-м и 21-м днями от начала лечения гепарином (с пиком на 10-й день). Но это может произойти гораздо раньше, если в анамнезе были случаи тромбоцитопении при использовании гепарина, в тоже время отдельные случаи были зарегистрированы после 21 дня. Поэтому важно систематическое выяснение анамнеза перед назначением лечения. Случаи возникновения ГИТ являются чрезвычайными ситуациями, и требуют консультации специалиста. Любое значительное снижение (от 30 до 50% от первоначального) тромбоцитов должно привлечь внимание еще до того, как значение достигнет критической точки. Во всех случаях снижения количества тромбоцитов следует принять следующие меры:

- Срочно провести контроль количества тромбоцитов.
- При подтверждении или даже прогрессировании тромбоцитопении при отсутствии другой очевидной причины этого явления необходимо отменить лечение гепарином. Проба должна быть выполнена в цитратной трубке для проверки агрегации тромбоцитов в пробирке и иммунологических тестов. Но в этих условиях непосредственное действие будет принято не на основе результатов этих тестов агрегации тромбоцитов in vitro и иммунологического теста, потому что лишь несколько специализированных лабораторий делают их рутинно, а результат получается, в лучшем случае, через нескольких часов. Тем не менее, эти тесты должны быть выполнены, чтобы помочь диагностировать это осложнение, потому что в случае продолжения лечения гепарином, риск тромбоза очень велик.
- профилактика или лечение тромбозов и эмболий, связанных с ГИТ. Если продолжение или увеличение предписанных доз гепарина должно быть заменен другим классом антиромботических препаратов: данапароидом или лепирудином, в предписанной дозе, профилактической или лечебной.

Переключение на АВК (антагонисты витамина К) возможно после нормализации числа тромбоцитов, в связи с риском обострения тромботических явлений.

*Перевод с гепарина на АВК (замена гепарина пероральными антикоагулянтами).*

- усилить клинический и лабораторный мониторинг (протромбинового времени, МНО)
- для контроля эффекта АВК
- Поскольку для развития максимального эффекта перорального антикоагулянта требуется время, необходимо продолжать гепаринотерапию в постоянной дозе в течение времени, достаточного для сохранения показателя МНО в желаемом для терапевтического показания интервале между двумя последовательно выполненными анализами.

В связи с отсроченным развитием полного эффекта АВК, доза гепарина должна поддерживаться на уровне эквивалентной во всем желаемом показателем желательности с двумя последовательными пробами.

**Контроль анти-Ха активности**

• Большинство клинических исследований, показывающих эффективность НМГ, были проведены с коррекцией дозы по весу и без специфического биологического контроля, полезность биологического мониторинга для оценки эффективности лечения НМГ не была установлена. Тем не менее, биологический мониторинг по определению анти-Ха активности может быть полезным при контроле риска кровотечения, в определенных клинических ситуациях, обычно связанных с риском передозировки. Это касается, главным образом, доз лечебных показаний для НМГ, когда существуют:

- легкая и умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина оценивается по формуле Кокрофта от 30 мл/мин до 60 мл/мин); хотя, в отличие от стандартного гепарина, НМГ не принимают большого участия в процессах в почках и почечной недостаточности, почечная недостаточность может привести к относительной передозировке. Тяжелая почечная недостаточность является противопоказанием для использования НМГ в лечебных дозах;
- крайние показатели веса (кахексия, ожирение);
- кровотечения неясной этиологии.

С другой стороны, биологический мониторинг не рекомендуется для профилактических доз, если лечение НМГ соответствует рекомендованным методам (в частности, на время лечения) и во время гемодиализа.

Для выявления возможного накопления (анти-Ха активности) после нескольких введений, рекомендуется забор пробы крови пациента при максимальном пике активности (на основе имеющихся данных), а именно:

- Примерно через 4 часа после 3-го введения, когда препарат вводится подкожно 2 раза в день.

Повторные тесты уровня анти-Ха для измерения гепаринемии, например, каждые 2 - 3 дня, обсуждаются индивидуально, на основе результатов предыдущих тестов, и любые изменения доз НМГ должны быть рассмотрены.

Для каждого режима НМГ генерируется разный уровень анти-Ха активности.

На основе имеющихся данных, средний показатель (± стандартное отклонение) на 4 й час после 7-го введения эноксапарина, в дозе 1 мг/кг/инъекция (100 анти-Ха МЕ/кг инъекция) 2 раза в сутки составил 1,20 ± 0,17 анти-Ха МЕ/мл.

Эти средние значения дозы анти-Ха активности наблюдались в клинических испытаниях, проводимых методом хромогенного анализа.

**Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)**

Некоторые НМГ умеренно удлиняют АЧТВ. При отсутствии установленного клинического значения, любой мониторинг лечения, основанный на этом тесте, не имеет смысла.

*Следует избегать введения особым риском.*

Наблюдение за ходом лечения следует усилить в следующих случаях:

- Печеночная недостаточность;

- Наличие в анамнезе язвы гастродуоденальной зоны или других органических поражений, которые predisределяют кровотечения;
- Сосудистые хориоретинальные заболевания;
- Послеоперационный период после хирургического вмешательства на головном и спинном мозге;
- Люмбальная пункция; следует учитывать риск интраспинального кровотечения и, по возможности, откладывать ее проведение;
- Одновременное применение с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз.

**Спинальная/эпидуральная анестезия в случае профилактического применения НМГ**

Продолжают поступать сообщения о развитии эпидуральной или спинномозговой гематомы, связанной с применением эноксапарина и других низкомолекулярных гепаринов при проведении спинномозговой / эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции, в результате чего развивается длительный преходящий или постоянный паралич.

Если пациент получает антикоагулянты, врачу необходимо определить время проведения спинномозговой / эпидуральной анестезии или пункции.

Риск возникновения интраспинальной гематомы более высок при использовании эпидуральных катетеров, чем при использовании спинальной анестезии. Опасность возникновения этого редкого осложнения может увеличиваться при длительном применении эпидурального катетера после хирургического вмешательства. Риск возникновения интраспинальной гематомы более высок также при использовании высоких доз эноксапарина натрия или при одновременном применении дополнительных лекарственных средств, влияющих на гемостаз, таких как НПВС (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). Риск также повысится в случае травматического или неоднократного нейроаксиального прокола или у пациентов с хирургическим вмешательством на позвоночнике или деформацией позвоночника (например, болезнь Бехтерева).

Для снижения риска возможного кровотечения, связанного с проведением спинномозговой / эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции, установку и удаление катетера необходимо проводить с учетом дозы и периода полувыведения низкомолекулярных гепаринов. Хотя никаких проспективных клинических испытаний не было проведено.

Чтобы уменьшить потенциальный риск кровотечения, установку и удаление катетера лучше всего проводить, когда антикоагуляционный эффект от применения эноксапарина является слабым. Однако больше время для достижения достаточно низкого антикоагуляционного эффект в случае каждого пациента, не известно.

Установка и удаление катетера должна проводиться спустя как минимум 12 часов после введения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (20 мг (2 000 анти-Ха МЕ) один раз в сутки, 30 мг (3 000 анти-Ха МЕ) один или два раза в сутки или 40 мг (4 000 анти-Ха МЕ) один раз в сутки для эноксапарина) для профилактики тромбоза глубоких вен. Когда пациент получает высокие дозы низкомолекулярных гепаринов (0,75 мг/кг (75 анти-Ха МЕ/кг) 2 раза в день, 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) 2 раза в день или 1,5 мг/кг (150 анти-Ха МЕ/кг) 1 раз в день для эноксапарина), данную процедуру следует отложить на более длительное время (24 часа).

Уровни анти-Ха по-прежнему обнаруживаются в этих временных точках, и эти отсрочки в установке катетеров не являются гарантией, что нейроаксиальных гематом можно будет избежать. Пациентам, получающим 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МЕ/кг) два раза в день или 1 мг / кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в день, не следует вводить вторую дозу эноксапарина при двухразовом назначении, для того, чтобы увеличить промежуток перед установкой катетера или удалением.

Последующее введение низкомолекулярных гепаринов должно осуществляться не ранее чем через 4 часа после удаления катетера.

Оценку соотношения польза/риск следует проводить с учетом риска тромбоза, риска кровотечения при проведении спинномозговых процедур, а также учитывая факторы риска пациента.

Для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, дополнительно следует учесть, что выведение эноксапарина происходит более медленно; предпочтительно удвоить время между введением последней дозы препарата и удалением катетера: по крайней мере 24 часа для предписанных низких доз эноксапарина(30 мг (3 000 анти-Ха МЕ) один раз в день) и по крайней мере, 48 часов для более высоких доз (1 мг / кг / в день (100 анти-Ха МЕ/кг/в день)).

Необходимо предписание врача для введения антикоагулянтов при проведении спинномозговой / эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции. При проведении спинномозговой / эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции, пациента необходимо более тесно наблюдать с целью более раннего выявления неврологических нарушений: боли в спине, сенсорные и двигательные нарушения, такие как онемение или слабость в нижних конечностях, дисфункция мочевого пузыря и/или кишечника. 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, необходимо немедленно начать лечение, включая декомпрессию спинного мозга.

Особая осторожность требуется в случае комбинирования с другими препаратами, влияющими на гемостаз (особенно НПВС, ацетилсалициловая кислота).

Эпидуральная или интраспинальная гематома – известный риск при приеме низкомолекулярного гепарина при проведении спинномозговых процедур.

**Чрескожная коронарная ангиопластика**

С целью уменьшения риска кровотечения, связанного с чрескожным коронарным вмешательством, необходимо соблюдать рекомендации интервалы между введениями доз Клексана. Очень важно достичь состояния адекватного гемостаза в месте артериального доступа после проведения чрескожной коронарной ангиопластики. При использовании метода останова 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.

**Искусственные клапаны сердца**

Исследования, позволяющие достоверно оценить эффективность и безопасность эноксапарина в предотвращении тромбозэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца, не проводились. Тем не менее, были зарегистрированы отдельные случаи тромбозов искусственных клапанов сердца у пациентов, принимавших эноксапарин для профилактики тромбозэмболии.

*Беременные женщины с искусственными клапанами сердца*

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

**Пациенты с низкой массой тела**

Увеличение анти-Ха активности 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 может приводить к повышенному риску развития кровотечений — на 52% и 27%, соответственно.

Поэтому у таких пациентов рекомендован тщательный клинический мониторинг (см. *Фармакокинетика*).

**Пациенты с ожирением**

Такие пациенты имеют более высокий риск развития тромбозэмболии. 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 тромбозэмболии у таких пациентов.

**Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме.**

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое использование эноксапарина оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст старше 75 лет;
- наличие онкологических заболеваний;
- наличие в анамнезе тромбозов и эмболий
- избыточный вес;
- гормональная терапия
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Опыт показывает, что количество пациентов в возрасте старше 80 лет, чей вес меньше 40 кг, очень ограничено.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Эноксапарин нельзя смешивать с другими препаратами!

Не следует чередовать применение эноксапарина и других низкомолекулярных гепаринов, так как эти препараты имеют разную способно производства, молекулярным весом, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. И, как следствие этого, у препаратов различные фармакокинетика, биологическая активность (анти-Ха активность и тромбоцитарное взаимодействие). Некоторые лекарственные средства и терапевтические классы могут способствовать развитию гиперкалиемии: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы ангиотензина-II, нестероидные противовоспалительные средства, гепарины (низкомолекулярный или нефракционированный гепарин), циклоспорин и такролимус, триметоприм. Развитие гиперкалиемии может зависеть от наличия связанных с ней факторов риска. Риск возрастает, если вышеуказанные лекарственные средства применяются одновременно.

***Пациенты младше 65 лет, получающие НМГ в лечебных дозах, и пациенты пожилого возраста (старше 65 лет), вне зависимости от дозы НМГ.***

*Не рекомендуется сочетания лекарственных препаратов*
**- Ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие** (и при экстраполировании другие соли салициловой кислоты):

Повышенный риск кровотечения (индуцированное солями салициловой кислоты ингибирование функции тромбоцитов и повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки).

Использование жаропонижающих средств, не относящихся к солям салициловой кислоты (таких как парацетамол).

**- Нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение):**
Повышенный риск кровотечения (индуцированное нестероидными противовоспалительными препаратами ингибирование функции тромбоцитов и повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки).

Если сочетанного применения эноксапарина и нестероидных противовоспалительных препаратов нельзя избежать, то необходимо проводить усиленный клинический мониторинг.

**- Декстран 40** (парентеральное введение):

Повышенный риск кровотечения (ингибирование функции тромбоцитов декстраном 40).

**Сочетанное применение лекарственных препаратов, требующее соблюдения мер предосторожности при их использовании**

**- Оральные антикоагулянты**

Потенцирование эффекта антикоагулянтов.

Когда гепарин заменяется оральным антикоагулянтом, клинический мониторинг должен быть интенсифицирован.

**Сочетанные применения лекарственных препаратов, которые следует принимать во внимание**

Ингибиторы агрегации тромбоцитов (кроме ацетилсалициловой кислоты в дозах, оказывающих анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное действие; нестероидных противовоспалительных препаратов), абциксымаб, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих антиагрегантный эффект при использовании по кардиологическим и неврологическим показаниям, берапрост, клопидогрель, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан.
Повышенный риск кровотечения.

**Пациенты в возрасте до 65 лет, получающие препарат в профилактических дозах.**

**Сочетанные применения лекарственных препаратов, которые следует принимать во внимание:**

Комбинированное использование лекарственных средств, влияющих на различные этапы гемостаза усиливает риск кровотечения. Таким образом, вне зависимости от возраста пациента, необходимо продолжать клинический мониторинг и, при необходимости, лабораторные испытания должны проводиться при совместном введении НМГ в профилактических дозах с пероральными антикоагулянтами, ингибиторами агрегации тромбоцитов (абциксымаб, НПВС, ацетилсалициловая кислота в любых дозах, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) и тромболитическими агентами.

**Формы выпуска**

*Для дозировок 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл*: по 0,2 мл, 0,4 мл и 0,8 мл раствора препарата в стеклянный шприцах, соответственно. По 2 шприца помещают в блистер. По 1 блистеру или по 5 блистеров вместе с инструкцией по применению упаковано в картонную пачку.

*Для дозировки 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл*: по 0,6 мл раствора препарата в стеклянный шприцах. По 2 шприца помещают в блистер. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению упаковано в картонную пачку.

**Условия хранения**

Не хранить при температуре выше 25 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года. Не использовать препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель:**

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, произведено Санofi Винтpоп Индустрия, Франция.

**Адрес производителя:**

165 Rue du Poirier
94702 MANSIONS ALFORT
FRANCE (ФРАНЦИЯ)