

182*257mm

Еноксапарин натрію для ін'єкцій

UA / 19492 / 01 / 01
UA / 19492 / 02 / 02
big 20.06.2022

НАЙМЕНУВАННЯ

Генерична назва: Еноксапарин натрію для ін'єкцій

Англійська назва: Еноксапарин натрію для ін'єкцій

СКЛАД

Кожний попередньо наповнений шприць містить:

Еноксапарину натрію 2000 Анти-Ха МО що еквівалентно 20 мг в 0,2 мл води для ін'єкцій

Еноксапарину натрію 4000 Анти-Ха МО що еквівалентно 40 мг в 0,4 мл води для ін'єкцій

Еноксапарину натрію 6000 Анти-Ха МО що еквівалентно 60 мг в 0,6 мл води для ін'єкцій

Еноксапарину натрію 8000 Анти-Ха МО що еквівалентно 80 мг в 0,8 мл води для ін'єкцій

Еноксапарину натрію 10000 Анти-Ха МО що еквівалентно 100 мг в 1,0 мл води для ін'єкцій

ОПИС

Прозорий, безбарвний або жовтуватий розчин.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Еноксапарин натрію для ін'єкцій в шприцях призначений для дорослих для:

- Профілактика венозної тромбоемболії у хірургічних хворих середнього та високого ризику, особливо тим, хто пройшов ортопедичну або загальну хірургію, включаючи операцію на рак.
- Профілактика венозної тромбоемболії у медичних пацієнтів із гострим захворюванням та зниженою рухливістю з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії.
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та емболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком ТЕЛА, що може потребувати тромболітичної терапії або хірургічного втручання.
- Профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.
- Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти.
- Лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), включаючи пацієнтів, які підлягають лікуванню медикаментозно або з подальшим черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ).

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ВИКОРИСТАННЯ

Дозування



Профілактика венозної тромбоемболії у пацієнтів середнього та високого ризику

- Пацієнтам із помірним ризиком тромбоемболії рекомендована доза еноксапарину натрію становить 2000 МО (20 мг) один раз на добу шляхом підшкірної (ПШ) ін'єкції. Передопераційне застосування (за 2 години до операції) еноксапарину натрію 2000 МО (20 мг) було доведено ефективним і безпечним при операції середнього ризику. У пацієнтів із помірним ризиком лікування еноксапарином натрію слід продовжувати протягом мінімального періоду 7-10 днів незалежно від стану одужання (наприклад, рухливості). Профілактику слід продовжувати до тих пір, поки рухливість пацієнта не перестане бути значно зниженою.
- Пацієнтам з високим ризиком тромбоемболії рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу підшкірно, бажано розпочинати за 12 годин до операції. Якщо є потреба в передопераційній профілактиці еноксапарину натрію раніше ніж за 12 годин (наприклад, пацієнт із високим ризиком, який чекає відкладеного ортопедичного хірургічного втручання), останню ін'єкцію слід зробити не пізніше ніж за 12 годин до операції та відновити через 12 годин після операції.
- Пацієнтам, які перенесли велику ортопедичну операцію, рекомендується розширена тромбопрофілактика до 5 тижнів.
- Для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ), які перенесли операцію на черевній порожнині або органах малого тазу для раку рекомендована розширена тромбопрофілактика до 4 тижнів.

Профілактика венозної тромбоемболії у медичних пацієнтів

Рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу шляхом підшкірної ін'єкції. Лікування еноксапарином натрію призначається щонайменше на 6–14 днів незалежно від стану відновлення (наприклад, рухливості). Користь не встановлена для лікування довше 14 днів.

Лікування ТГВ та ТЕЛА.

Еноксапарин натрію можна вводити підшкірно у вигляді ін'єкції 150 МО/кг один раз на добу (1,5 мг/кг) або у вигляді ін'єкцій двічі на добу по 100 МО/кг (1 мг/кг). Режим лікування повинен вибирати лікар на основі індивідуальної оцінки, включаючи оцінку ризику тромбоемболії та ризику кровотечі. Неускладненим пацієнтам з низьким ризиком рецидиву ВТЕ слід застосовувати режим дозування 150 МО/кг (1,5 мг/кг), який вводять один раз на добу. Режим дозування 100 МО/кг (1 мг/кг), який вводять двічі на добу, слід застосовувати всім іншим пацієнтам, наприклад пацієнтам з ожирінням, з симптоматичною ТЕЛА, раком, рецидивуючим ВТЕ або проксимальним тромбозом клубової вени. Лікування еноксапарином натрію призначається в середньому на 10 днів. При необхідності слід розпочати терапію пероральними антикоагулянтами.

Профілактика тромбоутворення під час гемодіалізу.

Рекомендована доза становить 100 МО/кг (1 мг/кг) еноксапарину натрію. Для пацієнтів із високим ризиком кровотечі дозу слід зменшити до 50 МО/кг (0,5 мг/кг) для подвійного судинного доступу або 75 МО/кг (0,75 мг/кг) для одностудинного доступу. Під час гемодіалізу еноксапарин натрію слід ввести в артеріальну лінію контуру на початку сеансу діалізу. Ефекту від цієї дози зазвичай достатньо для 4-годинного сеансу; однак, якщо фібринові кільця виявлені, наприклад, після сеансу довше, ніж зазвичай, можна ввести додаткову дозу від 50 МО до 100 МО/кг (0,5-1 мг/кг).

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI).

Для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST рекомендована доза еноксапарину натрію становить 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин шляхом підшкірної ін'єкції в поєднанні з антитромбоцитарною терапією. Лікування слід продовжувати щонайменше 2 дні і продовжувати до клінічної стабілізації. Звичайна тривалість лікування становить від 2 до 8 днів. Ацетилсаліцилова кислота рекомендована всім пацієнтам без протипоказань при початковій пероральній навантажувальній дозі 150-300 мг (у пацієнтів, які раніше не отримували ацетилсаліцилову кислоту) та підтримуючій дозі 75-325 мг/добу протягом тривалого періоду, незалежно від стратегії лікування.

Для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST рекомендована доза еноксапарину натрію становить одноразове внутрішньовенне (в/в) болюсне введення 3000 МО (30 мг) плюс 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірної дози з подальшим введенням 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірно вводять кожні 12 годин (максимум 10 000 МО (100 мг) для кожної з перших двох доз підшкірно). Одночасно слід застосовувати відповідну антитромбоцитарну терапію, наприклад пероральну ацетилсаліцилову кислоту (від 75 мг до 325 мг 1 раз на добу), якщо немає протипоказань. Рекомендована тривалість лікування становить 8 днів або до виписки з лікарні, залежно від того, що настане раніше. При одночасному застосуванні з тромболітиком (фібриноспецифічним або нефібриноспецифічним) еноксапарин натрію слід вводити за 15 хвилин до та через 30 хвилин після початку фібринолітичної терапії.

Якщо остання доза еноксапарину натрію підшкірно була введена менш ніж за 8 годин до роздування балона, для пацієнтів із черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ) не потрібно додаткового дозування. Якщо останнє підшкірне введення було введено більше ніж за 8 годин до роздування балона, слід ввести внутрішньовенно болюсно 30 МО/кг (0,3 мг/кг) еноксапарину натрію.

Діти.

Безпека та ефективність еноксапарину натрію у дітей не встановлені.

Пацієнти літнього віку.

За всіма показаннями, окрім інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), зниження дози пацієнтам літнього віку не потрібне, за винятком випадків порушення функції нирок. Для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів літнього віку ≥ 75 років початковий болюс внутрішньовенного введення не можна застосовувати. Розпочинайте дозування 75 МО/кг (0,75 мг/кг) підшкірно кожні 12 годин (максимум 7 500 МО (75 мг) лише для кожної з перших двох доз підшкірно, а потім 75 МО/кг (0,75 мг/кг) підшкірно для інших доз). Для дозування пацієнтам літнього віку з порушенням функції нирок.

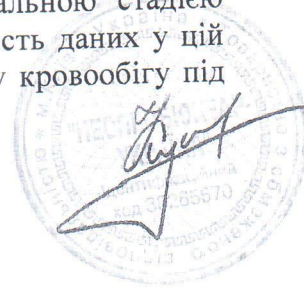
Порушення функції печінки.

Доступні обмежені дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю, тому цим пацієнтам слід застосовувати з обережністю.

Порушення функції нирок.

- Тяжка ниркова недостатність

Еноксапарин натрію не рекомендується пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) через відсутність даних у цій популяції, крім запобігання утворення тромбу в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.



Таблиця дозування для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну [15-30] мл/хв):

Показання	Схема дозування
Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень	2000 МО (20 мг) п/ш один раз на добу
Лікування ТГВ та ТЕЛА	100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу
100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу	100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу
Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком до 75 років)	1 × 3000 МО (30 мг) в/в болюсно плюс 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і у подальшому 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години.
Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком понад 75 років)	Без початкового в/в болюсу 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і у подальшому 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години

Рекомендовані коригування дозування не поширюються на показання до гемодіалізу.

- Помірна та легка ниркова недостатність

Хоча для пацієнтів із помірним (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легким (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) нирковою недостатністю коригування дози не рекомендується, рекомендується ретельний клінічний моніторинг.

Спосіб введення

Шприци для ін'єкцій еноксапарину натрію не слід вводити внутрішньом'язово.

Для профілактики венозної тромбоемболічної хвороби після хірургічного втручання, лікування ТГВ та ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), еноксапарин натрію слід вводити підшкірно.

- При гострому інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) лікування слід розпочинати з одноразової внутрішньовенної болюсної ін'єкції, а потім одразу підшкірної ін'єкції.

- Для попередження утворення тромбу в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу вводиться через артеріальну лінію діалізного контуру.

Попередньо наповнений одноразовий шприц готовий до негайного використання.

- Техніка підшкірного введення:

Ін'єкцію бажано робити, коли пацієнт лежить. Еноксапарин натрію вводять шляхом глибокої підшкірної ін'єкції. Не видаляйте бульбашки повітря зі шприца перед ін'єкцією, щоб уникнути втрати препарату при використанні попередньо наповнених шприців. Якщо кількість препарату для ін'єкції необхідно відкоригувати залежно від маси тіла пацієнта, використовуйте градуйовані попередньо наповнені шприци, щоб досягти необхідного об'єму, відкидаючи надлишок перед ін'єкцією. Зверніть увагу, що в деяких випадках неможливо досягти точної дози через градування на шприці, і в такому випадку об'єм слід округлити до найближчого градування. Введення слід чергувати з лівої та правої передньо- або задньобоквої черевної стінки. По всій довжині голку потрібно ввести вертикально в складку шкіри, обережно утримуючи між великим і вказівним пальцями. Шкірну складку не можна розпускати до завершення ін'єкції. Не тріть місце ін'єкції після введення.

- Внутрішньовенна (болюсна) ін'єкція (лише для гострого STEMI):



45

При гострому STEMI лікування слід розпочинати з одноразової внутрішньовенної болюсної ін'єкції, а потім одразу підшкірної ін'єкції. Для внутрішньовенного введення можна використовувати або багатодозовий флакон, або попередньо наповнений шприц. Еноксапарин натрію слід вводити через внутрішньовенне введення. Його не слід змішувати або приймати разом з іншими ліками. Щоб уникнути можливого змішування еноксапарину натрію з іншими препаратами, обраний доступ для внутрішньовенного введення слід промити достатньою кількістю фізіологічного розчину або розчину декстрази до і після внутрішньовенного болюсного введення еноксапарину натрію, щоб очистити порт препарату. Еноксапарин натрію можна безпечно вводити з звичайним фізіологічним розчином (0,9%) або 5% декстрази у воді.

Початковий болюс 3 000 МО (30 мг): для початкових болюсних 3 000 МО (30 мг) за допомогою попередньо наповненого шприца з градуванням еноксапарину натрію видаліть зайвий об'єм, щоб залишити лише 3 000 МО (30 мг) у шприці. Потім дозу 3000 МО (30 мг) можна вводити безпосередньо в лінію внутрішньовенного введення.

Додатковий болюс для ЧКВ, коли останнє підшкірне введення було введено більше ніж за 8 годин до роздування балона. Пацієнтам, які лікуються за допомогою ЧКВ, необхідно ввести додаткову внутрішньовенну болюсну дозу 30 МО/кг (0,3 мг/кг), якщо останнє підшкірне введення було введено більше ніж за 8 годин до роздування балона.

Щоб забезпечити точність малого об'єму для ін'єкції, рекомендується розвести препарат до 300 МО/мл (3 мг/мл). Для отримання розчину 300 МО/мл (3 мг/мл) рекомендується використовувати попередньо наповнений шприц еноксапарину натрію на 6000 МО (60 мг) та інфузійний пакет на 50 мл (тобто з використанням звичайного фізіологічного розчину (0,9%) або 5% декстрази у воді) наступним чином: Витягніть 30 мл з інфузійного пакета за допомогою шприца та вилийте рідину. Введіть повний вміст попередньо наповненого шприца 6000 МО (60 мг) еноксапарину натрію в 20 мл, що залишилися в пакеті. Обережно перемішайте вміст пакета. Шприцом наберіть необхідний об'єм розведеного розчину для введення у в/в лінію. Після завершення розведення об'єм, який необхідно ввести, можна розрахувати за такою формулою [Об'єм розведеного розчину (мл) = вага пацієнта (кг) x 0,1]. Розведення рекомендується готувати безпосередньо перед застосуванням. Об'єм, який слід ввести через IV лінію після завершення розведення в концентрації 300 МО (3 мг) /мл.

• Артеріальна ін'єкція:

Введення здійснюють через артеріальну лінію діалізного контуру для запобігання утворення тромбу в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

Застосування під час спінальної/епідуральної анестезії або люмбальної пункції

Якщо лікар вирішить застосувати антикоагулянт у контексті епідуральної або спинномозкової анестезії/анальгезії або люмбальної пункції, рекомендується ретельний неврологічний моніторинг через ризик нейроаксимальних гематом.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Еноксапарин натрію протипоказаний пацієнтам з:

- підвищеною чутливістю до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, включаючи інші низькомолекулярні гепарини (НМГ).
- імуноопосередкованою гепарин-індукованою тромбоцитопенією (ГІТ) в анамнезі протягом останніх 100 днів або протягом наявності циркулюючих антитіл.
- активною клінічно значущою кровотечею та станами з високим ризиком кровотечі, включаючи нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразку шлунково-кишкового тракту, наявність зляклого новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавні операції на головному мозку, хребті або офтальмологічній

операції, відомі або підозрювані варикозні розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні мальформації аневризми або серйозні інтраспінальні або внутрішньомозкові судинні аномалії.

- спінальною або епідуральною анестезією або локорегіонарною анестезією, коли еноксапарин натрію використовується для лікування у попередні 24 години.

СПЕЦІАЛЬНІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАХОДИ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ

- Загальні

Еноксапарин натрію не можна використовувати взаємозамінно (одиниця за одиницею) з іншими НМГ. Ці лікарські засоби відрізняються за процесом виробництва, молекулярною масою, специфічною анти-Ха та анти-ІІа активністю, одиницями вимірювання, дозуванням та клінічною ефективністю та безпекою. Це призводить до відмінностей у фармакокінетиці та пов'язаної біологічної активності (наприклад, антитромбінової активності та взаємодії тромбоцитів). Тому необхідна особлива увага та дотримання інструкцій із застосування, специфічних для кожного запатентованого лікарського засобу.

- ГІТ в анамнезі (>100 днів)

Застосування еноксапарину натрію пацієнтам із імуноопосередкованою гепариніндукованою тромбоцитопенією (ГІТ) в анамнезі протягом останніх 100 днів або за наявності циркулюючих антитіл протипоказано. Циркулюючі антитіла можуть зберігатися кілька років. Еноксапарин натрію слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які мають в анамнезі (>100 днів) тромбоцитопенію, спричинену гепарином, без циркулюючих антитіл. Рішення про застосування еноксапарину натрію в такому випадку слід приймати лише після ретельної оцінки користі та ризику та після розгляду альтернативних методів лікування, які не містять гепарину (наприклад, данапароїд натрію або лепірудин).

- Моніторинг кількості тромбоцитів

Ризик антитіл-опосередкованої гепариніндукованою тромбоцитопенією (ГІТ) також існує з НМГ. У разі виникнення тромбоцитопенії вона зазвичай з'являється між 5-м і 21-м днем після початку лікування еноксапарином натрію. Ризик ГІТ вищий у післяопераційних пацієнтів і переважно після кардіохірургічних втручань та у пацієнтів з раком. Тому рекомендується вимірювати кількість тромбоцитів до початку терапії еноксапарином натрію, а потім регулярно під час лікування. Якщо є клінічні симптоми, що свідчать про ГІТ (будь-який новий епізод артеріальної та/або венозної тромбоемболії, будь-яке хворобливе ураження шкіри в місці ін'єкції, будь-які алергічні або анафілактоїдні реакції під час лікування), слід виміряти кількість тромбоцитів. Пацієнти повинні знати, що ці симптоми можуть виникнути, і якщо так, вони повинні повідомити свого лікаря первинної ланки. На практиці, якщо спостерігається підтверджене значне зниження кількості тромбоцитів (30–50 % від початкового значення), лікування еноксапарином натрію необхідно негайно припинити та перевести пацієнта на інший негепариновий антикоагулянт.

- Кровотечі

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, кровотеча може виникнути на будь-якому місці. Якщо виникає кровотеча, слід дослідити походження кровотечі та призначити відповідне лікування. Еноксапарин натрію, як і будь-яку іншу антикоагулянтну терапію, слід застосовувати з обережністю при станах з підвищеною ймовірністю кровотечі, таких як: порушення гемостазу, пептична виразка в анамнезі,



нещодавно перенесений ішемічний інсульт, тяжка артеріальна гіпертензія, нещодавня діабетична ретинопатія, нейро- або офтальмологічні захворювання. хірургічне втручання, одночасне застосування ліків, що впливають на гемостаз.

- Лабораторні дослідження

У дозах, що використовуються для профілактики венозної тромбоемболії, еноксапарин натрію не впливає суттєво на час кровотечі та глобальні тести на згортання крові, а також не впливає на агрегацію тромбоцитів або зв'язування фібриногену з тромбоцитами. При застосуванні більш високих доз може спостерігатися збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (аРТТ) і активованого часу згортання крові (АСТ). Підвищення аРТТ та АСТ не корелює лінійно з підвищенням антитромботичної активності еноксапарину натрію, тому є непридатним і ненадійним для моніторингу активності еноксапарину натрію.

- Спінальна/епідуральна анестезія або люмбальна пункція

Протягом 24 годин після введення еноксапарину натрію в терапевтичних дозах не можна проводити спинномозкову/епідуральну анестезію або люмбальну пункцію.

Повідомлялося про випадки нейроаксіальних гематом при одночасному застосуванні еноксапарину натрію та спінальної/епідуральної анестезії або спинномозкової пункції, що призводило до тривалого або постійного паралічу. Ці явища трапляються рідко при режимах дозування еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) один раз на добу або менше. Ризик цих явищ вищий при застосуванні післяопераційних постійних епідуральних катетерів, при одночасному застосуванні додаткових препаратів, що впливають на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), при травматичній або повторній епідуральній або спинномозковій пункції, або у пацієнтів з операцією на хребті або деформацією хребта в анамнезі.

Щоб зменшити потенційний ризик кровотечі, пов'язаний із одночасним застосуванням еноксапарину натрію та епідуральної або спінальної анестезії/анальгезії або спинномозкової пункції, розгляньте фармакокінетичний профіль еноксапарину натрію. Розміщення або видалення епідурального катетера або люмбальної пункції найкраще виконувати, коли антикоагулянтний ефект еноксапарину натрію низький; однак точний час досягнення достатньо низького антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомий. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну [15-30 мл/хв] необхідні додаткові міркування, оскільки виведення еноксапарину натрію є більш тривалим.

Якщо лікар вирішить застосувати антикоагулянт у контексті епідуральної або спинномозкової анестезії/анальгезії або люмбальної пункції, необхідно проводити частий моніторинг для виявлення будь-яких ознак і симптомів неврологічного порушення, таких як біль у спині, сенсорні та рухові порушення (оніміння або слабкість у нижніх кінцівках), дисфункції кишечника та/або сечового міхура. Попросіть пацієнтів негайно повідомляти, якщо у них виникли будь-які з перерахованих вище ознак або симптомів. Якщо є підозра на ознаки або симптоми спінальної гематоми, розпочати невідкладну діагностику та лікування, включаючи розгляд декомпресії спинного мозку, навіть якщо таке лікування не може запобігти або повернути назад неврологічні наслідки.

- Некроз шкіри / шкірний васкуліт

Повідомлялося про некроз шкіри та шкірний васкуліт при застосуванні НМГ, які повинні призвести до негайного припинення лікування.

- Черезшкірні процедури коронарної реваскуляризації

Щоб звести до мінімуму ризик кровотечі після судинного інструментарію під час лікування нестабільної стенокардії, NSTEMI та гострого STEMI, чітко дотримуйтесь інтервалів, рекомендованих між ін'єкційними дозами еноксапарину натрію. Важливо досягти гемостазу в місці проколу після ЧКВ. У разі використання

запірного пристрою оболонку можна негайно зняти. Якщо використовується метод ручної компресії, оболонку слід видалити через 6 годин після останньої внутрішньовенної/підшкірної ін'єкції еноксапарину натрію. Якщо лікування еноксапарином натрію необхідно продовжити, наступну заплановану дозу слід ввести не раніше ніж через 6-8 годин після видалення оболонки. Місце процедури слід оглянути на наявність ознак кровотечі або утворення гематоми.

- Гострий інфекційний ендокардит

Застосування гепарину зазвичай не рекомендується пацієнтам з гострим інфекційним ендокардитом через ризик крововиливу в мозок. Якщо таке застосування вважається абсолютно необхідним, рішення має бути прийняте лише після ретельної оцінки індивідуальної користі та ризику.

- Механічні протези клапанів серця

Застосування еноксапарину натрію недостатньо вивчено для тромбопрофілактики у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця. Повідомлялося про поодинокі випадки тромбозу протезного клапана серця у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин натрію для тромбопрофілактики. Змішують фактори, включаючи основне захворювання та недостатню кількість клінічних даних, обмежують оцінку цих випадків. Деякі з цих випадків були вагітними жінками, у яких тромбоз призвів до смерті матері та плода.

- Вагітні з механічними протезами клапанів серця

Застосування еноксапарину натрію для тромбопрофілактики у вагітних з механічними протезами клапанів серця недостатньо вивчено. У клінічному дослідженні вагітних жінок із механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин натрію (100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на день) для зниження ризику тромбоемболії, у 2 з 8 жінок утворилися тромби, що привели до блокування клапана та до смерті матері та плода. Були окремі постмаркетингові повідомлення про тромбоз клапанів у вагітних з механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин натрію для тромбопрофілактики. Вагітні жінки з механічними протезами серцевих клапанів можуть мати підвищений ризик тромбоемболії.

- Люди похилого віку

У пацієнтів літнього віку при застосуванні профілактичних доз не спостерігається підвищеної тенденції до кровотечі. Пацієнти літнього віку (особливо пацієнти віком від 80 років і старше) можуть мати підвищений ризик ускладнень кровотечі при застосуванні терапевтичних діапазонів доз. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг і може бути розглянуто зниження дози у пацієнтів старше 75 років, які лікуються від STEMI.

- Порушення функції нирок

У пацієнтів з нирковою недостатністю спостерігається збільшення експозиції еноксапарину натрію, що підвищує ризик кровотечі. Таким пацієнтам рекомендується ретельний клінічний моніторинг, а також можна розглянути біологічний моніторинг за допомогою вимірювання активності анти-Ха. Еноксапарин натрію не рекомендується пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <15 мл/хв) через відсутність даних у цій популяції поза профілактикою тромбоутворення в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв), оскільки експозиція еноксапарину натрію значно збільшується, рекомендується коригувати дозування для терапевтичного та профілактичного діапазонів доз. Пацієнтам із помірним (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легким (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) нирковою недостатністю коригування дози не рекомендується.

UA/19492/01/02 84
UA/19492/01/02
kjp 20.06.2022

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТА
ЕНОКСАПАРИН НАТРІЮ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ



88

1. НАЙМЕНУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Еноксапарину натрію для ін'єкцій 2000 МО (20 мг) / 0.2 мл розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці

Еноксапарину натрію для ін'єкцій 4000 МО (40 мг) / 0.4 мл розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці

Еноксапарину натрію для ін'єкцій 6000 МО (60 мг) / 0.6 мл розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці

Еноксапарину натрію для ін'єкцій 8000 МО (80 мг) / 0.8 мл розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці

Еноксапарину натрію для ін'єкцій 10000 МО (100 мг) / 1.0 мл розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

2000 МО (20 мг) / 0.2 мл

Кожний попередньо наповнений шприць містить еноксапарин натрію 2000 МО Анти-Ха активності (еквівалентно 20 мг) в 0.2 мл води для ін'єкцій.

4000 МО (40 мг) / 0.4 мл

Кожний попередньо наповнений шприць містить еноксапарин натрію 4000 МО Анти-Ха активності (еквівалентно 40 мг) в 0.4 мл води для ін'єкцій.

6000 МО (60 мг) / 0.6 мл

Кожний попередньо наповнений шприць містить еноксапарин натрію 6000 МО Анти-Ха активності (еквівалентно 60 мг) в 0.6 мл води для ін'єкцій.

8000 МО (80 мг) / 0.8 мл

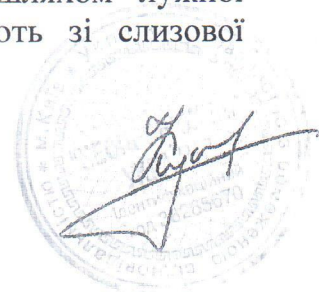
Кожний попередньо наповнений шприць містить еноксапарин натрію 8000 МО Анти-Ха активності (еквівалентно 80 мг) в 0.8 мл води для ін'єкцій.

10000 МО (100 мг) / 1.0 мл

Кожний попередньо наповнений шприць містить еноксапарин натрію 10000 МО Анти-Ха активності (еквівалентно 100 мг) в 1.0 мл води для ін'єкцій.

Повний перелік допоміжних речовин представлено в п.6.1.

Еноксапарин натрію - це біологічна речовина, отримана шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який отримують зі слизової оболонки кишечника свиней.



3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій в попередньо наповнених шприцах.

Прозорий, безбарвний або жовтуватий розчин, рН в діапазоні 5.5 - 7.5.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Терапевтичні показання

Безбарвна або слабко-жовта прозора рідина показана дорослим для:

- Профілактика венозної тромбоемболії у хірургічних пацієнтів середнього та високого ризику, зокрема у пацієнтів, які перенесли ортопедичну або загальну хірургію, включаючи хірургію раку.
- Профілактика венозної тромбоемболії у медичних пацієнтів з гострим захворюванням (наприклад, гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) рухливість з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії.
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та емболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком ймовірної ТЕЛА потребують тромболітичної терапії або хірургічного втручання.
- Профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.
- Гострий коронарний синдром.
- Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) у комбінації з пероральною ацетилсаліциловою кислотою.
- Лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ІМПТ), включаючи пацієнтів підлягати лікуванню медикаментозним шляхом або з подальшим черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ).

4.2 Дозування та спосіб застосування

Дозування

Профілактика венозної тромбоемболії у пацієнтів середнього та високого ризику

Індивідуальний ризик тромбоемболії для пацієнтів можна оцінити за допомогою перевіреної моделі стратифікації ризику. У пацієнтів із помірним ризиком тромбоемболії рекомендована доза еноксапарину натрію становить 2000 МО (20 мг) один раз на добу шляхом підшкірної (ПК) ін'єкції. Початок перед операцією (за 2 години до операції) еноксапарин натрію 2000 МО (20 мг) був доведений за ефективністю та безпечністю при операції середнього ризику.

У пацієнтів із помірним ризиком лікування еноксапарином натрію слід продовжувати протягом мінімального періоду 7-10 днів незалежно від стану одужання (наприклад, рухливості). Профілактику слід продовжувати до тих пір, поки рухливість пацієнта не перестане бути значно зниженою.

Пацієнтам з високим ризиком тромбоемболії рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу підшкірно вводити, бажано розпочинати за 12 годин до операції. Якщо є потреба в передопераційній профілактиці еноксапарину натрію раніше ніж за 12 годин (наприклад, пацієнт із високим ризиком, який чекає відкладеного ортопедичного хірургічного втручання), останню ін'єкцію слід зробити не пізніше ніж за 12 годин до операції та відновити через 12 годин після операції.

- Для пацієнтів, які перенесли велику ортопедичну операцію, розширена тромбопрофілактика вгору рекомендовано до 5 тижнів.
- Для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ), які піддаються абдомінальному або хірургічній операції на органах малого тазу з приводу раку рекомендована розширена тромбопрофілактика до 4 тижнів.

Профілактика венозної тромбоемболії у медичних пацієнтів

Рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу шляхом підшкірної ін'єкції. Лікування з еноксапарином натрію призначають щонайменше на 6–14 днів незалежно від стану одужання (наприклад, рухливості).

Користь не встановлена для лікування довше 14 днів.

Лікування ТГВ та ТЕЛА

Еноксапарин натрію можна вводити п/к у вигляді ін'єкції 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу або двічі на добу ін'єкції по 100 МО/кг (1 мг/кг).

Схему повинен підбирати лікар на основі індивідуальної оцінки, включаючи оцінку

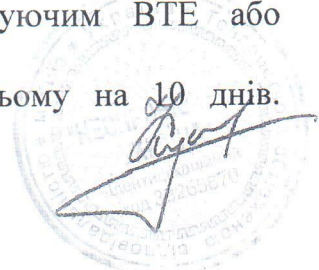
ризиків тромбоемболії та ризику кровотечі. Режим дозування 150 МО/кг (1,5 мг/кг)

Схему повинен підбирати лікар на основі індивідуальної оцінки, включаючи оцінку

ризиків тромбоемболії та ризику кровотечі. Режим дозування 150 МО/кг (1,5 мг/кг)

Прийом 1 раз на добу слід застосовувати у неускладнених пацієнтів з низьким ризиком рецидиву ВТЕ. Режим дозування 100 МО/кг (1 мг/кг), який вводять двічі на добу, слід застосовувати всім іншим пацієнтам, таким як пацієнти з ожирінням, із симптоматичною ТЕЛА, раком, рецидивуючим ВТЕ або проксимальним тромбозом клубової вени.

Лікування еноксапарином натрію призначається в середньому на 10 днів. Пероральна антикоагулянтна терапія



слід розпочати, коли це необхідно (див. «Перехід між еноксапарином натрію та пероральними антикоагулянтами» на кінець розділу 4.2).

Профілактика тромбоутворення під час гемодіалізу

Рекомендована доза становить 100 МО/кг (1 мг/кг) еноксапарину натрію.

Для пацієнтів із високим ризиком кровотечі дозу слід зменшити до 50 МО/кг (0,5 мг/кг) для подвійного судинного доступу або 75 МО/кг (0,75 мг/кг) для односудинного доступу.

Під час гемодіалізу еноксапарин натрію слід ввести в артеріальну лінію контуру на початку сеансу діалізу. Ефекту від цієї дози зазвичай достатньо для 4-годинного сеансу; однак, якщо фібринові кільця виявлені, наприклад, після сеансу довше, ніж зазвичай, можна ввести додаткову дозу від 50 до 100 МО/кг (0,5-1 мг/кг).

Немає даних щодо пацієнтів, які застосовують еноксапарин натрію для профілактики або лікування та під час сеансів гемодіалізу.

Гострий коронарний синдром: лікування нестабільної стенокардії та інфаркту NSTEMI та лікування гострого STEMI.

Для лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI рекомендована доза еноксапарину натрію становить 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин шляхом підшкірної ін'єкції в поєднанні з антитромбоцитарною терапією.

Лікування слід продовжувати щонайменше 2 дні і продовжувати до клінічної стабілізації. Звичайна тривалість лікування становить від 2 до 8 днів. Ацетилсаліцилова кислота рекомендована всім пацієнтам без протипоказань при початковій пероральній навантажувальній дозі 150–300 мг (у пацієнтів, які раніше не отримували ацетилсаліцилову кислоту) та підтримуючій дозі 75–325 мг/добу протягом тривалого періоду, незалежно від стратегії лікування.

Для лікування гострого STEMI рекомендована доза еноксапарину натрію становить одноразове внутрішньовенне (в/в) болюсне введення 3000 МО (30 мг) плюс 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірної дози з подальшим введенням 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірно вводять кожні 12 годин (максимум 10 000 МО (100 мг) для кожної з перших двох доз підшкірно).

Одночасно слід застосовувати відповідну антитромбоцитарну терапію, наприклад пероральну ацетилсаліцилову кислоту (від 75 мг до 325 мг 1 раз на добу), якщо немає протипоказань. Рекомендована тривалість лікування становить 8 днів або до виписки з лікарні, залежно від того, що настане раніше. При одночасному застосуванні з тромболітиком (фібриноспецифічним або нефібриноспецифічним) еноксапарин натрію слід вводити за 15 хвилин до та через 30 хвилин після початку фібринолітичної терапії.

- Дозування для пацієнтів віком ≥ 75 років див. у розділі «Люди літнього віку».

- Для пацієнтів, яким лікували ЧКВ, якщо останню дозу еноксапарину натрію підшкірно вводили менше ніж за 8 годин до надування балона, додаткове дозування не потрібно. Якщо останнє підшкірне введення було введено більше ніж за 8 годин до роздування балона, внутрішньовенний болюс 30 МО/кг (0,3 мг/кг) еноксапарину натрію.

Педіатричне населення

Безпека та ефективність еноксапарину натрію у дітей не встановлені.

Люди похилого віку

За всіма показаннями, окрім STEMI, зниження дози пацієнтам літнього віку не потрібне, за винятком випадків порушення функції нирок (див. нижче «порушення функції нирок» та розділ 4.4).

Для лікування гострого STEMI у пацієнтів літнього віку ≥ 75 років початковий болюс внутрішньовенного введення не можна застосовувати.

Розпочинайте дозування 75 МО/кг (0,75 мг/кг) підшкірно кожні 12 годин (максимум 7 500 МО (75 мг) лише для кожної з перших двох доз підшкірно, а потім 75 МО/кг (0,75 мг/кг) підшкірно для інші дози). Дозування пацієнтам літнього віку з порушенням функції нирок див. нижче «Порушення функції нирок» та розділ 4.4.

Порушення функції печінки

Доступні обмежені дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділи 5.1 і 5.2), тому слід бути обережними. застосовувати у цих пацієнтів (див. розділ 4.4).

Порушення функції нирок (див. розділи 4.4 і 5.2)

Тяжке порушення функції нирок

Еноксапарин натрію не рекомендується пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) через відсутність даних у цій популяції, крім профілактики тромбоутворення в екстракорпоральний кровообіг під час гемодіалізу.

Таблиця дозування для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну $[15-30]$ мл/хв):

Показання	Схема дозування
Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень	2000 МО (20 мг) п/ш один раз на добу
Лікування ТГВ та ТЕЛА	100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу
100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу	100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу
Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком до 75 років)	1 $\times$ 3000 МО (30 мг) в/в болюсно плюс 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і у подальшому 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 12 годин

Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком понад 75 років)	години. Без початкового в/в болюсу 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і у подальшому 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години
--	---

Рекомендовані коригування дозування не поширюються на показання до гемодіалізу.

Помірна та легка ниркова недостатність

Хоча коригування дози пацієнтам із помірним (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легким (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) нирковою недостатністю не рекомендується, ретельний клінічний моніторинг рекомендується.

Спосіб введення

Еноксапарин натрію для ін'єкцій не слід вводити внутрішньом'язово.

Для профілактики венозної тромбоемболічної хвороби після хірургічних втручань, лікування ТГВ та ТЕЛА.

для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити підшкірно.

При гострому STEMI лікування слід розпочинати з одноразової внутрішньовенної болюсної ін'єкції, а потім негайно

Підшкірна ін'єкція.

Для попередження утворення тромбу в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу вводиться через артеріальну лінію діалізного контуру.

Попередньо наповнений одноразовий шприц готовий до негайного використання.

Техніка підшкірного введення:

Ін'єкцію бажано робити, коли пацієнт лежить. Еноксапарин натрію вводять шляхом глибокої підшкірної ін'єкції.

Не видаляйте бульбашки повітря зі шприца перед ін'єкцією, щоб уникнути втрати препарату при використанні попередньо наповнених шприців. Якщо кількість препарату для ін'єкції необхідно відкоригувати залежно від маси тіла пацієнта, використовуйте градуйовані попередньо наповнені шприци, щоб досягти необхідного об'єму, відкидаючи надлишок перед ін'єкцією. Зверніть увагу, що в деяких випадках неможливо досягти точної дози через градуювання на шприці, і в такому випадку об'єм слід округлити до найближчої градуювання.

Введення слід чергувати між лівою та правою передньо- або заднебоковою черевної стінки.

По всій довжині голку потрібно ввести вертикально в складку шкіри, обережно утримуючи між великим і вказівним пальцями. Шкірну складку не можна розпускати до завершення ін'єкції. Не тріть місце ін'єкції після введення.

Примітка для попередньо наповнених шприців, обладнаних автоматичною системою безпеки: система безпеки спрацює в кінці ін'єкції.

У разі самостійного застосування пацієнта слід порадити дотримуватися інструкцій, наведених у інформаційному листку для пацієнта, що входить до упаковки цього препарату.

Внутрішньовенна (болюсна) ін'єкція (лише для індикації гострого STEMI):

При гострому STEMI лікування слід розпочинати з одноразової внутрішньовенної болюсної ін'єкції, а потім одразу підшкірної ін'єкції.

Для внутрішньовенного введення можна використовувати або багатодозовий флакон, або попередньо наповнений шприц.

Еноксапарин натрію слід вводити через внутрішньовенне введення. Його не слід змішувати або приймати разом з іншими ліками. Щоб уникнути можливого змішування еноксапарину натрію з іншими препаратами, обраний доступ для внутрішньовенного введення слід промити достатньою кількістю фізіологічного розчину або розчину декстрози до і після внутрішньовенного болюсного введення еноксапарину натрію, щоб очистити порт препарату. Еноксапарин натрію можна безпечно вводити за допомогою звичайного фізіологічного розчину (0,9%) або 5% декстрози у воді.

- Початкова болюсна доза 3000 МО (30 мг).

Для початкового болюсного введення 3000 МО (30 мг) за допомогою попередньо наповненого шприца з градуванням еноксапарину натрію видаліть зайвий об'єм, щоб залишити лише 3000 МО (30 мг) у шприці. Потім дозу 3000 МО (30 мг) можна вводити безпосередньо в лінію внутрішньовенного введення.

- Додатковий болюс для ЧКВ, коли останнє підшкірне введення було введено більше ніж за 8 годин до роздування балона

Пацієнтам, які лікуються за допомогою ЧКВ, необхідно ввести додаткову внутрішньовенну болюсну дозу 30 МО/кг (0,3 мг/кг), якщо останнє введення ПК було введено більше ніж за 8 годин до надування балона.

Щоб забезпечити точність малого об'єму для ін'єкції, рекомендується розбавити препарат до 300 МО/мл (3 мг/мл).

Для отримання розчину 300 МО/мл (3 мг/мл) рекомендується використовувати попередньо наповнений шприц на 6000 МО (60 мг) еноксапарину натрію та інфузійний пакет на 50 мл (тобто з використанням будь-якого звичайного фізіологічного розчину (0,9%) або 5% декстрози у воді) таким чином:

наберіть 30 мл з інфузійного пакета за допомогою шприца та видаліть рідину. Введіть повний вміст попередньо наповненого шприца на 6000 МО (60 мг) еноксапарину натрію в 20 мл, що залишилися в пакеті. Обережно перемішайте вміст пакета.

Наберіть необхідний об'єм розведеного розчину шприцом для введення в внутрішньовенну лінію.

Після завершення розведення об'єм, який необхідно ввести, можна розрахувати за такою формулою $[\text{Об'єм розведеного розчину (мл)} = \text{вага пацієнта (кг)} \times 0,1]$ або за допомогою таблиці нижче. Розведення рекомендується готувати безпосередньо перед застосуванням.

Об'єм, який необхідно ввести через внутрішньовенну лінію після завершення розведення, становить 300 МО (3 мг)/мл.

Вага	Необхідна доза 30 МО/кг (0.3 мг/кг)		Об'єм для ін'єкції при розведенні до кінцевої концентрації 300 МО (3 мг)/мл
	[Кг]	МО	[мл]
45		1350	13.5
50		1500	15
55		1650	16.5
60		1800	18
65		1950	19.5
70		2100	21
75		2250	22.5
80		2400	24
85		2550	25.5
90		2700	27
95		2850	28.5
100		3000	30
105		3150	31.5
110		3300	33
115		3450	34.5
120		3600	36
125		3750	37.5
130		3900	39
135		4050	40.5
140		4200	42
145		4350	43.5
150		4500	45

Артеріальна лінія ін'єкції:

Його вводять через артеріальну лінію діалізного контуру для запобігання утворення тромбу в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

Перехід між еноксапарином натрію та пероральними антикоагулянтами

- *Перехід між еноксапарином натрію та антагоністами вітаміну К (АВК)*

Клінічний моніторинг та лабораторні дослідження [протромбіновий час, виражений як Міжнародне Нормалізоване Відношення (МНВ)] необхідно підвищити для моніторингу ефекту АВК.

Оскільки є інтервал до досягнення максимального ефекту АВК, слід провести терапію еноксапарином натрію продовжувати приймати постійну дозу так довго, як це необхідно, щоб підтримувати МНВ в межах бажаного терапевтичний діапазон для показань у двох послідовних тестах.



Пацієнтам, які в даний час отримують АВК, АВК слід припинити та ввести першу дозу еноксапарину натрію слід вводити, коли МНВ впав нижче терапевтичного діапазону.

- *Перехід між еноксапарином натрію та прямими пероральними антикоагулянтами (ППАГ)*

Пацієнтам, які зараз отримують еноксапарин натрію, припиніть прийом еноксапарину натрію та розпочніть прийом ППАГ від 0 до 2 годин до наступного запланованого введення еноксапарину натрію за інструкцією ППАГ. Пацієнтам, які зараз отримують ППАГ, першу дозу еноксапарину натрію слід ввести під час прийому наступної дози ППАГ.

Застосування під час спінальної/епідуральної анестезії або люмбальної пункції

Якщо лікар вирішить ввести антикоагулянт у контексті епідуральної або спінальної

анестезія/анальгезія або люмбальна пункція, через ризик рекомендується ретельний неврологічний моніторинг нейроаксіальних гематом (див. розділ 4.4).

- У дозах, що застосовуються для профілактики

Між останньою ін'єкцією еноксапарину має бути не менше 12 годин без проколів.

натрію в профілактичних дозах і введення голки або катетера.

Для безперервних методів перед цим слід спостерігати подібну затримку щонайменше 12 годин видалення катетера.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну [15-30] мл/хв розгляньте можливість подвоєння часу пункція/постановка катетера або видалення принаймні на 24 години.

Початок прийому еноксапарину натрію 2000 МО (20 мг) за 2 години до операції несумісний з нейроаксіальною анестезією.

- У дозах, що використовуються для лікування

Між останньою ін'єкцією еноксапарину має бути проміжок без проколів щонайменше 24 години натрію в лікувальних дозах і введення голки або катетера (див. також розділ 4.3).

Для безперервних методів перед видаленням слід дотримуватись такої ж затримки в 24 години катетер.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну [15-30] мл/хв варто подвоїти час проколу/встановлення або видалення катетера до принаймні 48 годин. Пацієнти, які отримують дози двічі на добу (тобто 75 МО/кг (0,75 мг/кг) двічі на день або 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу), повинні пропустити другу дозу еноксапарину натрію, щоб забезпечити достатню затримку перед встановленням або видаленням катетера.

Рівні анти-Ха все ще можна виявити в ці моменти часу, і ці затримки не є гарантією того, що нейроаксіальну гематому вдасться уникнути.

Так само не варто використовувати еноксапарин натрію принаймні через 4 години після спінальної/епідуральної пункції або після видалення катетера. Затримка має бути заснована на оцінці співвідношення користь/ризик.



враховуючи як ризик тромбозу, так і ризик кровотечі в контексті процедури та факторів ризику пацієнта.

4.3 Протипоказання

Еноксапарин натрію протипоказаний пацієнтам з:

- Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, включаючи інші низькомолекулярні гепарини (НМГ) або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі 6.1;
- Імуноопосередкована гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) в анамнезі протягом останніх 100 днів або при наявності циркулюючих антитіл (див. також розділ 4.4);
- Активні клінічно значущі кровотечі та стани з високим ризиком кровотечі, в т.ч. нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, наявність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотеча, нещодавня операція на мозку, хребті або офтальмологічні операції, відомі або підозрювані варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні анеризми або великі внутрішньомозкові або внутрішньомозкові судини відхилення від норми;
- Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, коли еноксапарин натрію використовується для лікування за попередні 24 години (див. розділ 4.4).

4.2 Спеціальні застереження та заходи щодо використання

- Загальні

Еноксапарин натрію не можна використовувати взаємозамінно (одиниця за одиницею) з іншими НМГ. Ці лікарські засоби відрізняються за процесом виробництва, молекулярною масою, специфічною анти-Ха та анти-ІІа активністю, одиницями вимірювання, дозуванням та клінічною ефективністю та безпекою. Це призводить до відмінностей у фармакокінетиці та пов'язаної біологічної активності (наприклад, антитромбінової активності та взаємодії тромбоцитів). Тому особлива увага та дотримання інструкцій із застосування є специфічними для кожного запатентованого лікарського засобу вимагається.

- ГІТ в анамнезі (>100 днів)

Застосування еноксапарину натрію пацієнтам із імуноопосередкованою гепариніндукованою тромбоцитопенією (ГІТ) в анамнезі протягом останніх 100 днів або за наявності циркулюючих антитіл протипоказано (дивись п.4.3). Циркулюючі антитіла можуть зберігатися кілька років. Еноксапарин натрію слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які мають в анамнезі (>100 днів) тромбоцитопенію, спричинену гепарином, без циркулюючих антитіл. Рішення про застосування еноксапарину натрію в такому випадку слід приймати

лише після ретельної оцінки користі та ризику та після розгляду альтернативних методів лікування, які не містять гепарину (наприклад, данапароїд натрію або лепірудин).

- Моніторинг кількості тромбоцитів

Ризик антитіл-опосередкованої гепариніндукованою тромбоцитопенією (ГІТ) також існує з НМГ. У разі виникнення тромбоцитопенії вона зазвичай з'являється між 5-м і 21-м днем після початку лікування еноксапарином натрію. Ризик ГІТ вищий у післяопераційних пацієнтів і переважно після кардіохірургічних втручань та у пацієнтів з раком. Тому рекомендується вимірювати кількість тромбоцитів до початку терапії еноксапарином натрію, а потім регулярно під час лікування. Якщо є клінічні симптоми, що свідчать про ГІТ (будь-який новий епізод артеріальної та/або венозної тромбоемболії, будь-яке хворобливе ураження шкіри в місці ін'єкції, будь-які алергічні або анафілактоїдні реакції під час лікування), слід виміряти кількість тромбоцитів. Пацієнти повинні знати, що ці симптоми можуть виникнути, і якщо так, вони повинні повідомити свого лікаря первинної ланки. На практиці, якщо спостерігається підтверджене значне зниження кількості тромбоцитів (30–50 % від початкового значення), лікування еноксапарином натрію необхідно негайно припинити та перевести пацієнта на інший негепариновий антикоагулянт.

- Кровотечі

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, кровотеча може виникнути на будь-якому місці. Якщо виникає кровотеча, походження слід обстежити кровотечу та призначити відповідне лікування. Еноксапарин натрію, як і будь-яку іншу антикоагулянтну терапію, слід застосовувати з обережністю при станах з підвищеною ймовірністю кровотечі, наприклад:

- порушення гемостазу,
- виразкова хвороба в анамнезі,
- нещодавно перенесений ішемічний інсульт,
- тяжка артеріальна гіпертензія,
- нещодавня діабетична ретинопатія,
- нейро- або офтальмологічна хірургія,
- одночасне застосування препаратів, що впливають на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування»).

- Лабораторні дослідження

У дозах, що використовуються для профілактики венозної тромбоемболії, еноксапарин натрію не впливає суттєво на час кровотечі та глобальні тести на згортання крові, а також не впливає на агрегацію тромбоцитів або зв'язування фібриногену з тромбоцитами. При застосуванні більш високих доз може спостерігатися збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (аРТТ) і активованого часу згортання крові (АСТ). Підвищення аРТТ та АСТ не корелює лінійно з підвищенням антитромботичної активності еноксапарину натрію, тому є непридатним і ненадійним для моніторингу активності еноксапарину натрію.

- Спінальна/епідуральна анестезія або люмбальна пункція



Протягом 24 годин після введення еноксапарину натрію в терапевтичних дозах не можна проводити спинномозкову/епідуральну анестезію або люмбальну пункцію.

Повідомлялося про випадки нейроаксіальних гематом при одночасному застосуванні еноксапарину натрію та спінальної/епідуральної анестезії або спинномозкової пункції, що призводило до тривалого або постійного паралічу. Ці явища трапляються рідко при режимах дозування еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) один раз на добу або менше. Ризик цих явищ вищий при застосуванні післяопераційних постійних епідуральних катетерів, при одночасному застосуванні додаткових препаратів, що впливають на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), при травматичній або повторній епідуральній або спинномозковій пункції, або у пацієнтів з операцією на хребті або деформацією хребта в анамнезі.

Щоб зменшити потенційний ризик кровотечі, пов'язаний із одночасним застосуванням еноксапарину натрію та епідуральної або спінальної анестезії/анальгезії або спинномозкової пункції, розгляньте фармакокінетичний профіль еноксапарину натрію. Розміщення або видалення епідурального катетера або люмбальної пункції найкраще виконувати, коли антикоагулянтний ефект еноксапарину натрію низький; однак точний час досягнення достатньо низького антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомий. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну [15-30 мл/хв] необхідні додаткові міркування, оскільки виведення еноксапарину натрію є більш тривалим.

Якщо лікар вирішить застосувати антикоагулянт у контексті епідуральної або спинномозкової анестезії/анальгезії або люмбальної пункції, необхідно проводити частий моніторинг для виявлення будь-яких ознак і симптомів неврологічного порушення, таких як біль у спині, сенсорні та рухові порушення (оніміння або слабкість у нижніх кінцівках), дисфункції кишечника та/або сечового міхура. Попросіть пацієнтів негайно повідомляти, якщо у них виникли будь-які з перерахованих вище ознак або симптомів. Якщо є підозра на ознаки або симптоми спінальної гематоми, розпочати невідкладну діагностику та лікування, включаючи розгляд декомпресії спинного мозку, навіть якщо таке лікування не може запобігти або повернути назад неврологічні наслідки.

- Некроз шкіри / шкірний васкуліт

Повідомлялося про некроз шкіри та шкірний васкуліт при застосуванні НМГ, які повинні призвести до негайного припинення лікування.

- Черезшкірні процедури коронарної реваскуляризації

Щоб звести до мінімуму ризик кровотечі після судинного інструментарію під час лікування нестабільної стенокардії, NSTEMI та гострого STEMI, чітко дотримуйтесь інтервалів, рекомендованих між ін'єкційними дозами еноксапарину натрію. Важливо досягти гемостазу в місці проколу після ЧКВ. У разі використання запірною пристрою оболонку можна негайно зняти. Якщо використовується метод ручної компресії, оболонку слід видалити через 6 годин після останньої внутрішньовенної/підшкірної ін'єкції еноксапарину натрію.

Якщо лікування еноксапарином натрію необхідно продовжити, наступну заплановану дозу слід ввести не раніше ніж через 6-8 годин після видалення оболонки. Місце процедури слід оглянути на наявність ознак кровотечі або утворення гематоми.

- Гострий інфекційний ендокардит

Застосування гепарину зазвичай не рекомендується пацієнтам з гострим інфекційним ендокардитом через ризик крововиливу в мозок. Якщо таке застосування вважається абсолютно необхідним, рішення має бути прийняте лише після ретельної оцінки індивідуальної користі та ризику.

- Механічні протези клапанів серця

Застосування еноксапарину натрію недостатньо вивчено для тромбопрофілактики у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця. Повідомлялося про поодинокі випадки тромбозу протезного клапана серця у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин натрію для тромбопрофілактики. Змішують фактори, включаючи основне захворювання та недостатню кількість клінічних даних, обмежують оцінку цих випадків. Деякі з цих випадків були вагітними жінками, у яких тромбоз призвів до смерті матері та плода.

- Вагітні з механічними протезами клапанів серця

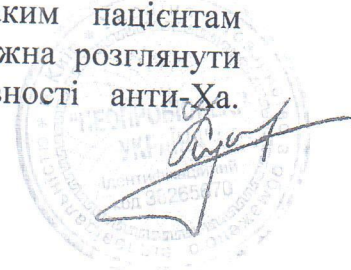
Застосування еноксапарину натрію для тромбопрофілактики у вагітних з механічними протезами клапанів серця недостатньо вивчено. У клінічному дослідженні вагітних жінок із механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин натрію (100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на день) для зниження ризику тромбоемболії, у 2 з 8 жінок утворилися тромби, що привели до блокування клапана та до смерті матері та плода. Були окремі постмаркетингові повідомлення про тромбоз клапанів у вагітних з механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин натрію для тромбопрофілактики. Вагітні жінки з механічними протезами серцевих клапанів можуть мати підвищений ризик тромбоемболії.

- Люди похилого віку

У пацієнтів літнього віку при застосуванні профілактичних доз не спостерігається підвищеної тенденції до кровотечі. Пацієнти літнього віку (особливо пацієнти віком від 80 років і старше) можуть мати підвищений ризик ускладнень кровотечі при застосуванні терапевтичних діапазонів доз. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг і може бути розглянуто зниження дози у пацієнтів старше 75 років, які лікуються від STEMI.

- Порушення функції нирок

У пацієнтів з нирковою недостатністю спостерігається збільшення експозиції еноксапарину натрію, що підвищує ризик кровотечі. Таким пацієнтам рекомендується ретельний клінічний моніторинг, а також можна розглянути біологічний моніторинг за допомогою вимірювання активності анти-Ха.



Еноксапарин натрію не рекомендується пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <15 мл/хв) через відсутність даних у цій популяції поза профілактикою тромбоутворення в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну $15-30$ мл/хв), оскільки експозиція еноксапарину натрію значно збільшується, рекомендується коригувати дозування для терапевтичного та профілактичного діапазонів доз. Пацієнтам із помірним (кліренс креатиніну $30-50$ мл/хв) та легким (кліренс креатиніну $50-80$ мл/хв) нирковою недостатністю коригування дози не рекомендується.

- **Порушення функції печінки**

Еноксапарин натрію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою недостатністю через підвищену ймовірність кровотечі. Корекція дози на основі моніторингу рівнів анти-Ха є ненадійною у пацієнтів з цирозом печінки і не рекомендується.

- **Мала вага**

Збільшення впливу еноксапарину натрію у профілактичних дозах (без коригування ваги) спостерігалось у жінок з низькою масою тіла (<45 кг) і чоловіків з низькою масою тіла (<57 кг), що може призвести до більшого ризику кровотечі. Тому таким пацієнтам рекомендується ретельний клінічний моніторинг.

- **Пацієнти з ожирінням**

Пацієнти з ожирінням мають більш високий ризик тромбоемболії. Безпека та ефективність профілактичних доз пацієнтам з ожирінням ($IMT >30$ кг/м²) повністю не визначені, і немає консенсусу щодо коригування дози. За цими пацієнтами слід уважно спостерігати щодо ознак та симптомів тромбоемболії.

- **Гіперкаліємія**

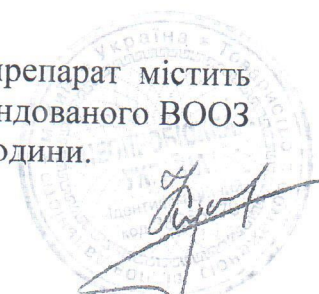
Гепарини можуть пригнічувати секрецію альдостерону наднирниками, що призводить до гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, наявним метаболічним ацидозом, які приймають лікарські засоби, що підвищують рівень калію. Необхідно регулярно контролювати рівень калію в плазмі, особливо у пацієнтів із груп ризику.

- **Відстежуваність**

НМГ є біологічними лікарськими засобами. Щоб покращити відстежуваність НМГ, медичним працівникам рекомендується записувати торгову назву та номер партії введеного препарату в картотеку пацієнта.

- **Натрій**

Для пацієнтів, які отримують дози вище 210 мг/добу, цей препарат містить понад 24 мг натрію в кожній дозі. Це еквівалентно $1,2\%$ рекомендованого ВООЗ максимального добового споживання 2 г натрію для дорослої людини.



4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Одночасне застосування не рекомендується:

- *Лікарські засоби, що впливають на гемостаз (див. розділ 4.4)*

Перед застосуванням еноксапарину рекомендується припинити прийом деяких засобів, що впливають на гемостаз терапія натрієм, якщо немає суворих показань. Якщо комбінація показана, слід застосувати еноксапарин натрію з ретельним клінічним та лабораторним моніторингом, якщо це необхідно. До таких засобів належать лікарські засоби такі як:

- системні саліцилати, ацетилсаліцилова кислота в протизапальних дозах і НПЗП, включаючи кеторолак,
- інші тромболітики (наприклад, альтеплаза, ретеплаза, стрептокіназа, тенектеплаза, урокіназа) та антикоагулянти (див. розділ 4.2).

Одночасне застосування з обережністю:

Одночасно з еноксапарином натрію можна з обережністю призначати наступні лікарські засоби:

- *Інші лікарські засоби, що впливають на гемостаз, такі як:*

- Інгібітори агрегації тромбоцитів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, що використовується в антиагрегантних дозах (кардіопротекція), клопідогрель, тиклопідин та антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa, показані при гострому коронарному синдромі через ризик кровотечі.

- Декстран 40,

- Системні глюкокортикоїди.

- *Лікарські засоби, що підвищують рівень калію:*

Лікарські засоби, які підвищують рівень калію в сироватці крові, можна застосовувати одночасно з еноксапарином натрію під ретельним клінічним та лабораторним контролем.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

У людей немає доказів того, що еноксапарин проникає через плацентарний бар'єр у другому та третьому триместрі вагітності. Інформації щодо першого триместру немає. Дослідження на тваринах не виявили жодних ознак фетотоксичності або тератогенності. Дані на тваринах показали, що проходження еноксапарину через плаценту мінімальне. Еноксапарин натрію слід застосовувати під час вагітності лише за наявності явної потреби лікаря. Вагітних жінок, які отримують еноксапарин натрію, слід ретельно спостерігати на предмет наявності кровотечі або надмірної антикоагулянтної терапії та попереджати про ризик геморагії. Загалом, дані свідчать про відсутність доказів підвищення ризику кровотечі, тромбоцитопенії або остеопорозу порівняно з ризиком, що спостерігається у невагітних жінок, крім того, що спостерігається у вагітних з протезами клапанів серця. Якщо планується епідуральна анестезія, рекомендується раніше відмінити лікування еноксапарином натрію.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється незмінений еноксапарин у грудне молоко людини. У щурів, що годують, проходження еноксапарину або його метаболітів у молоко дуже низьке. Пероральна абсорбція еноксапарину натрію малоімовірна.

Народжуваність

Клінічних даних щодо еноксапарину натрію при фертильності немає. Дослідження на тваринах не виявили впливу на фертильність (дивись п.5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та користуватись машинами:

Еноксапарин натрію не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

4.8 Небажані дії

Резюме профілю безпеки

Еноксапарин натрію оцінювався у більш ніж 15 000 пацієнтів, які отримували еноксапарин натрію у клінічних дослідженнях. Серед них 1776 для профілактики тромбозу

глибоких вен після ортопедичних або абдомінальних хірургічних втручань у пацієнтів з ризиком тромбоемболічних ускладнень, 1169 для профілактики тромбозу

глибоких вен

у гострохворих медичних пацієнтів із серйозними обмеженнями рухливості, 559 для лікування ТГВ або без них 785 для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q та 10 176 для лікування гострого STEMI.

Схема прийому еноксапарину натрію під час цих клінічних досліджень залежить від показань. Доза еноксапарину натрію становила 4000 МО (40 мг) підшкірно один раз на добу для профілактики тромбозу глибоких вен після хірургічного втручання або у гострохворих пацієнтів із серйозними обмеженнями рухливості. При лікуванні ТГВ з ТЕЛА або без неї пацієнти, які отримували еноксапарин натрію, отримували підшкірну дозу 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин або підшкірну дозу 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу. У клінічних дослідженнях для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q дози становили 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірно кожні 12 годин, а в клінічному дослідженні лікування гострого ІМПТ еноксапарину натрію схема прийому була 3000 МО (30 мг) внутрішньовенно болюсно, потім 100 МО/кг (1 мг/кг) п/к кожні 12 годин.

Зведений в таблиці перелік побічних реакцій

Інші побічні реакції, які спостерігалися в ході клінічних досліджень і про які повідомлялося в постмаркетинговому досвіді (* вказує на реакції, отримані в результаті постмаркетингового досвіду), наведено нижче.

Частоти визначаються таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); і дуже рідко ($< 1/10\ 000$) або невідомо (не може бути оцінено за наявними даними). У

101

кожному класі систем органів побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

- Часто: кровотеча, геморагічна анемія*, тромбоцитопенія, тромбоцитоз
- Рідко: еозинофілія*, випадки імуноалергічної тромбоцитопенії з тромбозом; в деяких з них тромбоз ускладнився інфарктом органів або ішемією кінцівки (див. розділ 4.4).

Порушення імунної системи

- Часто: алергічні реакції
- Рідко: анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок*

Розлади нервової системи

- Часто: головний біль*

Судинні порушення

- Рідко: гематома хребта* (або нейроаксіальна гематома). Ці реакції мали різний ступінь неврологічних ушкоджень, включаючи тривалий або постійний параліч (див. розділ 4.4).

Гепато-біліарні порушення

- Дуже часто: підвищення рівня печінкових ферментів (переважно трансаміназ > у 3 рази перевищує верхню межу норми)
- Нечасто: гепатоцелюлярне ураження печінки*
- Рідко: холестатичне ураження печінки*

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

- Часто: кропив'янка, свербіж, еритема
- Нечасто: бульозний дерматит
- Рідко: алопеція*, шкірний васкуліт*, некроз шкіри*, які зазвичай виникають у місці ін'єкції (цим явищам зазвичай передувала пурпура або еритематозні пляшки, інфільтровані та болючі). Вузлики в місці ін'єкції* (запальні вузли, які не являли собою кістозну оболонку еноксапарину).
- Вони зникають через кілька днів і не повинні призводити до припинення лікування.

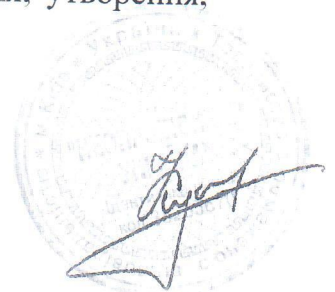
Захворювання опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток

- Рідко: остеопороз* після тривалої терапії (більше 3 місяців)

Загальні розлади та зміни у місці введення

- Часто: гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інші реакції у місці ін'єкції (наприклад, набряк, кровотеча, гіперчутливість, запалення, утворення, біль або реакція)
- Нечасто: місцеве подразнення, некроз шкіри у місці ін'єкції

Розслідування



- Рідко: гіперкаліємія* (див. розділи 4.4 та 4.5).

Опис окремих побічних реакцій

Крововиливи

Вони включали великі кровотечі, про які повідомлялося щонайбільше у 4,2 % пацієнтів (оперованих). Деякі з цих випадків були летальними. У хірургічних пацієнтів ускладнення кровотечі вважалися серйозними: (1) якщо крововилив викликав значну клінічну подію, або (2) якщо він супроводжувався зниженням гемоглобіну ≥ 2 г/дл або переливанням 2 або більше одиниць продуктів крові. Ретроперитонеальні та внутрішньочерепні крововиливи завжди вважалися головними. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, кровотеча може виникнути за наявності супутніх факторів ризику, таких як: органічні ураження, які можуть кровоточити, інвазивні процедури або одночасне застосування ліків, що впливають на гемостаз (дивись розділи 4.4 і 4.5).

Система Орган Клас	Профілактика у хірургічних хворих	Профілактика у пацієнтів, що лікуються	Лікування у пацієнтів з ТГВ з ТЕЛА або без неї	Лікування пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ без зубця Q	Лікування пацієнтів з гострим STEMI
Кров та розлади лімфатичної системи	Дуже часто: Кровотечі* Рідко: Ретроперитонеальні кровотечі	Часто: Кровотечі	Дуже часто: Кровотечі* Нечасто: Внутрішньочерепний крововилив, Ретроперитонеальний крововилив	Часто: Кровотечі* Рідко: Ретроперитонеальні кровотечі	Часто: Кровотечі* Нечасто: Внутрішньочерепний крововилив, Ретроперитонеальний крововилив

* такі як гематома, екхімоз, відмінний від місця ін'єкції, гематома рани, гематурія, носова кровотеча та шлунково-кишкова кровотеча.

Тромбоцитопенія і тромбоцитоз

Система Орган Клас	Профілактика у хірургічних хворих	Профілактика у пацієнтів, що лікуються	Лікування у пацієнтів з ТГВ з ТЕЛА або без неї	Лікування пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ без зубця Q	Лікування пацієнтів з гострим STEMI
Кров та розлади лімфатичної системи	Дуже часто: Тромбоцитоз* Часто: Тромбоцитопенія	Нечасто: Тромбоцитопенія	Дуже часто: Тромбоцитоз* Часто: Тромбоцитопенія	Нечасто: Тромбоцитопенія	Часто: Тромбоцитоз Тромбоцитопенія Дуже рідко: Імуноалергічна

	топенія				тромбоцитопенія
--	---------	--	--	--	-----------------

* Збільшення тромбоцитів >400 г/л

Педіатричне населення

Безпека та ефективність застосування еноксапарину натрію у дітей не встановлені (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V.

4.9 Передозування

Ознаки та симптоми

Випадкове передозування еноксапарину натрію після внутрішньовенного, екстракорпорального або підшкірного введення може призвести до геморагічних ускладнень. Після перорального прийому навіть великих доз малоймовірно, що еноксапарин натрію всмоктується.

Лікування

Антикоагулянтну дію можна значною мірою нейтралізувати шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції протаміну. Доза протаміну залежить від дози введеного еноксапарину натрію; 1 мг протаміну нейтралізує антикоагулянтну дію 100 МО (1 мг) еноксапарину натрію, якщо еноксапарин натрію вводили протягом попередніх 8 годин. Інфузію 0,5 мг протаміну на 100 МО (1 мг) еноксапарину натрію можна вводити, якщо еноксапарин натрію вводили більше ніж за 8 годин до введення протаміну або якщо було визначено, що потрібна друга доза протаміну. Через 12 годин після ін'єкції еноксапарину натрію введення протаміну може не знадобитися. Однак навіть при застосуванні високих доз протаміну анти-Ха активність еноксапарину натрію ніколи не нейтралізується повністю (максимум близько 60%) (дивись інформацію про призначення солей протаміну).

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антитромботичний засіб, група гепарину, код АТХ: B01A B05

Фармакодинамічні ефекти



Еноксапарин являє собою НМГ із середньою молекулярною масою приблизно 4500 дальтон, в якому антитромботична та антикоагулянтна активність стандартного гепарину розмежована. Лікарською речовиною є натрієва сіль.

В очищеній системі *in vitro* еноксапарин натрію має високу анти-Ха активність (приблизно 100 МО/мг) і низьку анти-ІІа або антитромбінову активність (приблизно 28 МО/мг) із співвідношенням 3.6.

Ця антикоагулянтна активність опосередковується через антитромбін III (АТІІІ), що призводить до антитромботичної активності у людей

Крім анти-Ха/ІІа активності, додаткові антитромботичні та протизапальні властивості еноксапарину були виявлені у здорових добровольців і пацієнтів, а також у доклінічних моделях.

Вони включають АТІІІ-залежне інгібування інших факторів згортання, таких як фактор VIIa, індукцію вивільнення ендогенного інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI), а також зменшене вивільнення фактора фон Віллебранда (vWF) з ендотелію судин у кровообіг. Відомо, що ці фактори впливають на загальний антитромботичний ефект еноксапарину натрію.

При застосуванні в якості профілактичного лікування еноксапарин натрію не впливає суттєво на аЧТВ.

При застосуванні як лікувальний засіб аЧТВ можна подовжити в 1,5-2,2 рази більше, ніж контрольний час на піку активності.

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика венозної тромбоемболії, пов'язаної з хірургічним втручанням

Розширена профілактика ВТЕ після ортопедичних операцій

У подвійному сліпому дослідженні розширеної профілактики для пацієнтів, які перенесли операцію з ендопротезування кульшового суглоба, 179 пацієнтів без венозної тромбоемболії, які спочатку лікувались, перебуваючи в стаціонарі, із застосуванням еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) підшкірно, були рандомізовані до режиму лікування еноксапарином після виписки. натрію 4000 МО (40 мг) (n=90) 1 раз на день п/к або плацебо (n=89) протягом 3 тижнів. Захворюваність на ТГВ під час тривалої профілактики була значно нижчою для еноксапарину натрію порівняно з плацебо, про ПЕ не повідомлялося. Серйозної кровотечі не було.

Дані про ефективність наведені в таблиці нижче.

	Еноксапарин натрію 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу п/к n (%)	Плацебо один раз на добу СК n (%)
Усі пацієнти, які пройшли розширену профілактику	90 (100)	89 (100)
Всього ВТЕ	6 (6.6)	18 (20.2)
Загальний ТГВ (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
Проксимальний ТГВ (%)	5 (5.6) #	7 (8.8)
* значення p у порівнянні з плацебо = 0.008		

значення р у порівнянні з плацебо = 0,537

У другому подвійному сліпому дослідженні 262 пацієнти без захворювання ВТЕ та які перенесли операцію по заміні кульшового суглоба, які спочатку отримували лікування еноксапарином натрію 4000 МО (40 мг) підшкірно під час госпіталізації.

рандомізовано до режиму після виписки еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) (n=131) один раз на день підшкірно або до плацебо (n=131) протягом 3 тижнів. Подібно до першого дослідження, частота ВТЕ під час тривалої профілактики була значно нижчою для еноксапарину натрію порівняно з плацебо як для загальної ВТЕ (еноксапарин натрію 21 [16%] проти плацебо 45 [34,4%]; $p=0,001$) і проксимального ТГВ (еноксапарин натрію 8 [6,1%] проти плацебо 28 [21,4%]; $p<0,001$). Між групою еноксапарину натрію та групою плацебо не виявлено різниці в сильних кровотечах.

Розширена профілактика ТГВ після операції на рак

У подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні порівнювали чотиритижневий та однотижневий режими профілактики еноксапарином натрію з точки зору безпеки та ефективності у 332 пацієнтів, які перенесли планову операцію з приводу раку черевної порожнини або тазу. Пацієнти отримували еноксапарин натрію (4000 МО (40 мг) підшкірно) щодня протягом 6-10 днів, а потім були випадковим чином розподілені на прийом еноксапарину натрію або плацебо протягом ще 21 дня. Двосторонню венографію проводили з 25 по 31 день або раніше, якщо виникли симптоми венозної тромбоемболії. За пацієнтами спостерігали протягом трьох місяців. Профілактика еноксапарином натрію протягом чотирьох тижнів після операції з приводу раку черевної порожнини або раку малого тазу значно зменшувала частоту венографічно продемонстрованих тромбозу порівняно з профілактикою еноксапарином натрію протягом одного тижня. Частота венозної тромбоемболії наприкінці подвійної сліпої фази становила 12,0 % (n=20) у групі плацебо та 4,8 % (n=8) у групі еноксапарину натрію; $p=0,02$.

Ця різниця зберігалася протягом трьох місяців [13,8% проти 5,5% (n=23 проти 9), $p=0,01$]. Під час подвійного сліпого періоду або періодів спостереження не було жодних відмінностей у частоті кровотеч або інших ускладнень.

Профілактика венозної тромбоемболії у медичних пацієнтів із гострим захворюванням, яке, як очікується, спричинить обмеження рухливості

У подвійному сліпому багатоцентровому паралельному груповому дослідженні еноксапарин натрію 2000 МО (20 мг) або 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу підшкірно порівнювали з плацебо для профілактики ТГВ у медичних пацієнтів із різко обмеженою рухливістю під час гострого захворювання (визначено як відстань пішки <10 метрів протягом ≤ 3 днів). Це дослідження включало пацієнтів із серцевою недостатністю (клас III або IV за NYHA); гостра дихальна недостатність або ускладнена хронічна дихальна недостатність, а також гостра

інфекція або гострий ревматичний; якщо пов'язаний хоча б з одним фактором ризику ВТЕ (вік ≥ 75 років, рак, попередня ВТЕ, ожиріння, варикозне розширення вен, гормональна терапія та хронічна серцева або дихальна недостатність).

Всього в дослідженні було залучено 1102 пацієнта, а 1073 пацієнти пройшли лікування. Лікування продовжували від 6 до 14 днів (середня тривалість 7 днів). При введенні еноксапарину натрію в дозі 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу підшкірно значно знижував частоту ВТЕ порівняно з плацебо. Дані про ефективність наведені в таблиці нижче.

	Еноксапарин натрію 2000 МО (20 мг) 1 раз на добу п/к n (%)	Еноксапарин натрію 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу п/к n (%)	Плацебо один раз на добу СК n (%)
Усі пацієнти, які пройшли розширену профілактику	287 (100)	29 (100)	288 (100)
Всього ВТЕ (%)	43 (15.0)	16 (5.5)*	43 (14.9)
Загальний ТГВ (%)	43 (15.0)	16 (5.5)	40 (13.9)
Проксимальний ТГВ (%)	13 (4.5)	5 (1.7)	14 (4.9)
ВТЕ = венозні тромбоемболічні події, які включали ТГВ, ТЕЛА та смерть, які вважаються тромбоемболічними за походженням			
* значення р у порівнянні з плацебо = 0,0002			

Приблизно через 3 місяці після зарахування частота ВТЕ залишалася значно нижчою в групі лікування еноксапарином натрію 4000 МО (40 мг) порівняно з групою плацебо.

Поява загальної та великої кровотечі становила відповідно 8,6% та 1,1% у групі плацебо, 11,7% та 0,3% у групі еноксапарину натрію 2000 МО (20 мг) та 12,6% та 1,7% у групі еноксапарину натрію ІU (400 мг).) група.

Лікування тромбозу глибоких вен з тромбоемболією легеневої артерії або без неї

У багатоцентровому паралельному груповому дослідженні 900 пацієнтів з гострим ТГВ нижніх кінцівок з або без ТЕЛА були рандомізовані на стаціонарне (лікарняне) лікування або (i) еноксапарином натрію 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу підшкірно, (ii) еноксапарин натрію 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин підшкірно або (iii) гепарин внутрішньовенно болюсно (5000 МО) з подальшою безперервною інфузією (вводиться для досягнення аЧТВ від 55 до 85 секунд). Загалом у дослідженні було рандомізовано 900 пацієнтів, і всі пацієнти проходили лікування. Усі пацієнти також отримували варфарин натрію (дозу скоригували відповідно до протромбінового часу для досягнення INR 2,0–3,0), починаючи протягом 72 годин після початку лікування еноксапарином натрію або стандартною терапією гепарином і продовжували протягом 90 днів.

Еноксапарин натрію або стандартну терапію гепарином призначали протягом мінімум 5 днів і до досягнення цільового МНО варфарину натрію. Обидві схеми прийому еноксапарину натрію були еквівалентними стандартній терапії гепарином щодо зниження ризику повторної венозної тромбоемболії (ТГВ та/або ТЕЛА). Дані про ефективність наведені в таблиці нижче.

	Еноксапарин натрію 150 МО/кг (1.5 мг/кг) 1 раз на добу п/к n (%)	Еноксапарин натрію 150 МО/кг (1.5 мг/кг) 1 раз на добу п/к n (%)	Гепарин аЧТВ Коригована терапія IV n (%)
Усі пацієнти з ТГВ, які пройшли лікування, з ТЕЛА або без неї	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Всього ВТЕ (%)	13 (4.4) *	9 (2.9)*	12 (4.1)
Тільки ТГВ (%)	11 (3.7)	7 (2.2)	8 (2.8)
Проксимальний ТГВ (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
ТЕЛА (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)
ВТЕ = венозна тромбоемболія (ТГВ та/або ТЕЛА) * 95% довірчі інтервали для відмінностей лікування загальної ВТЕ були: - еноксапарин натрію один раз на день проти гепарину (-3.0 до 3,5) - еноксапарин натрію кожні 12 годин проти гепарину (-4.2 до 1,7).			

Великі кровотечі становили відповідно 1,7% у групі еноксапарину натрію 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу, 1,3% у групі еноксапарину натрію 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на день і 2,1% у групі гепарину.

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому ST

У великому багатоцентровому дослідженні 3171 пацієнт, зареєстрований у гострій фазі нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без зубця Q, були рандомізовані для прийому ацетилсаліцилової кислоти (від 100 до 325 мг один раз на добу), або п/к еноксапарину натрію 100 МО/кг. (1 мг/кг) кожні 12 годин або внутрішньовенно нефракціонований гепарин, скоригований на основі аЧТВ. Пацієнти повинні були лікуватися в стаціонарі мінімум 2 дні і максимум 8 днів до клінічної стабілізації, проведення процедур реваскуляризації або виписки з лікарні. Пацієнти повинні були спостерігатися до 30 днів. Порівняно з гепарином еноксапарин натрію значно знижував комбіновану частоту виникнення стенокардії, інфаркту міокарда та смерті зі зниженням на 19,8–16,6% (відносне зниження ризику на 16,2%) на 14 день.

Це зниження комбінованої захворюваності зберігалось через 30 днів (з 23,3 до 19,8%; відносне зниження ризику на 15%).

Достовірних відмінностей у значних кровотечах не було, хоча крововилив у місці підшкірної ін'єкції був більш частим.

Лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST

У великому багатоцентровому дослідженні 20 479 пацієнтів з ІМпST, які мали право на фібринолітичну терапію, були рандомізовані для отримання еноксапарину натрію у вигляді одноразового внутрішньовенного болюсу 3 000 МО (30 мг) плюс підшкірну дозу 100 МО/кг (1 мг/кг) з подальшим Підшкірна ін'єкція 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин або внутрішньовенне введення нефракціонованого гепарину з коригуванням на основі аРТТ протягом 48 годин. Усі пацієнти також отримували ацетилсаліцилову кислоту протягом мінімум 30 днів. Стратегія дозування еноксапарину натрію була скоригована для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю та для літніх людей віком не менше 75 років. Підшкірні ін'єкції еноксапарину натрію робилися до виписки з лікарні або протягом максимум восьми днів (залежно від того, що настало раніше).

4716 пацієнтів пройшли черезшкірне коронарне втручання, які отримували антитромботичну підтримку за допомогою сліпого досліджуваного препарату. Тому пацієнтам, які приймають еноксапарин натрію, ЧКВ слід було виконувати еноксапарин натрію (без заміни) із застосуванням схеми, встановленої в попередніх дослідженнях, тобто без додаткового дозування, якщо останнє підшкірне введення було введено менше ніж за 8 годин до роздування балона, внутрішньовенно болюсно 30 МО/кг (0,3 мг/кг) еноксапарину натрію, якщо останнє підшкірне введення було введено більше ніж за 8 годин до роздування балона.

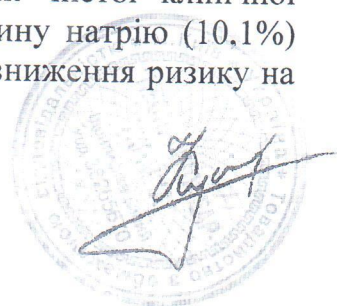
Еноксапарин натрію порівняно з нефракціонованим гепарином значно знижував частоту первинної кінцевої точки, сукупності смерті від будь-якої причини або повторного інфаркту міокарда протягом перших 30 днів після рандомізації [9,9% у групі еноксапарину натрію, порівняно з 12,0% у групі група нефракціонованого гепарину] із 17-відсотковим зниженням відносного ризику ($p < 0,001$).

Переваги лікування еноксапарином натрію, очевидні для низки результатів ефективності, з'явилися через 48 годин, у цей час спостерігалось 35-відсоткове зниження відносного ризику повторного інфаркту міокарда в порівнянні з лікуванням нефракціонованим гепарином ($p < 0,001$).

Сприятливий вплив еноксапарину натрію на первинну кінцеву точку був однаковим у ключових підгрупах, включаючи вік, стать, локалізацію інфаркту, цукровий діабет в анамнезі, попередній інфаркт міокарда, тип введеного фібринолітика та час до лікування досліджуваним препаратом.

У пацієнтів, яким було проведено черезшкірне коронарне втручання протягом 30 днів після рандомізації (зниження відносного ризику на 23%) або які проходили медикаментозне лікування (зниження відносного ризику на 15%), спостерігалась значна перевага лікування еноксапарином натрію порівняно з нефракціонованим гепарином $p = 0,27$ для взаємодії).

Частота 30-денної комбінованої кінцевої точки смерті, повторного інфаркту міокарда або внутрішньочерепного крововиливу (показник чистої клінічної користі) була значно нижчою ($p < 0,0001$) у групі еноксапарину натрію (10,1%) порівняно з групою гепарину (12,2%), що означає відносне зниження ризику на 17% на користь лікування еноксапарином натрію.



Частота серйозних кровотеч через 30 днів була значно вищою ($p < 0,0001$) у групі еноксапарину натрію (2,1%) порівняно з групою гепарину (1,4%). У групі еноксапарину натрію спостерігалася вища частота шлунково-кишкових кровотеч (0,5 %) порівняно з групою гепарину (0,1 %), тоді як частота внутрішньочерепних кровотеч була однаковою в обох групах (0,8 % для еноксапарину натрію проти 0,7 % для гепарину).

Сприятливий вплив еноксапарину натрію на первинну кінцеву точку, що спостерігався протягом перших 30 днів, зберігався протягом 12-місячного періоду спостереження.

Порушення функції печінки

Згідно з літературними даними, застосування еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) у пацієнтів з цирозом печінки (клас В-С за Чайлдом-П'ю) є безпечним та ефективним для запобігання тромбозу ворітної вени. Слід зазначити, що літературознавство може мати обмеження. Пацієнтам з порушенням функції печінки слід бути обережними, оскільки у цих пацієнтів підвищена ймовірність кровотечі (див. розділ 4.4), а офіційні дослідження щодо визначення дози у пацієнтів з цирозом печінки (клас А, В або С за Чайлдом П'ю) не проводилися.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Загальна характеристика

Фармакокінетичні параметри еноксапарину натрію вивчалися в основному з точки зору тривалості активності анти-Ха в плазмі, а також анти-Па активності в рекомендованих діапазонах доз після одноразового та багаторазового підшкірного введення та після одноразового внутрішньовенного введення. Кількісне визначення анти-Ха та анти-Па фармакокінетичної активності проводили за допомогою перевірених амідолітичних методів.

Поглинання

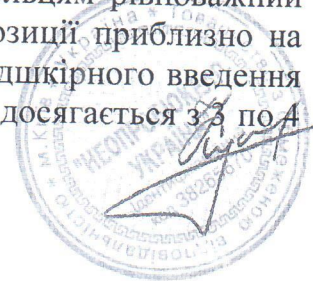
Абсолютна біодоступність еноксапарину натрію після підшкірної ін'єкції, виходячи з анти-Ха активності, наближається до 100%.

Можуть використовуватися різні дози та форми та схеми дозування.

Середній максимальний рівень анти-Ха активності в плазмі спостерігається через 3-5 годин після підшкірної ін'єкції і досягає приблизно 0,2, 0,4, 1,0 і 1,3 анти-Ха МО/мл після одноразового підшкірного введення 2000 МО, 4000 МО, 100 МО/кг і Дози 150 МО/кг (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг і 1,5 мг/кг) відповідно.

3000 МО (30 мг) внутрішньовенно болюсно, а потім 100 МО/кг (1 мг/кг) підшкірно кожні 12 годин забезпечили початковий максимальний рівень анти-Ха активності 1,16 МО/мл ($n=16$) і середню експозицію, відповідну 88% стаціонарних рівнів. Рівноважний стан досягається на другий день лікування.

Після повторного підшкірного введення 4000 МО (40 мг) один раз на добу та 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу здоровим добровольцям рівноважний стан досягається на 2 день із середнім коефіцієнтом експозиції приблизно на 15% вище, ніж після одноразової дози. Після повторного підшкірного введення режиму 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу рівноважний стан досягається з 3 по 4



день із середньою експозицією приблизно на 65% вищою, ніж після одноразової дози, і середнім максимальним і мінімальним значенням анти-Ха рівні активності приблизно 1,2 і 0,52 МО/мл відповідно.

Об'єм ін'єкції та концентрація дози в діапазоні 100–200 мг/мл не впливають на фармакокінетичні параметри у здорових добровольців.

Фармакокінетика еноксапарину натрію є лінійною у рекомендованих діапазонах доз.

Варіабельність у пацієнтів та між пацієнтами низька. Після повторного підшкірного введення накопичення не відбувається.

Анти-Па активність плазми після підшкірного введення приблизно в десять разів нижча за активність анти-Ха.

Середній максимальний рівень анти-Па активності спостерігається приблизно через 3-4 години після підшкірної ін'єкції і досягає 0,13 МО/мл і 0,19 МО/мл після повторного введення 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на день і 150 МО/кг (1,5 мг/кг) 1 раз на добу відповідно.

Розподіл

Об'єм розподілу анти-Ха активності еноксапарину натрію становить близько 4,3 л і близький до об'єму крові.

Біотрансформація

Еноксапарин натрію метаболізується головним чином у печінці шляхом десульфатації та/або деполімеризації до низькомолекулярних видів із значно зниженою біологічною дією.

Виведення

Еноксапарин натрію є препаратом з низьким кліренсом із середнім кліренсом анти-Ха в плазмі 0,74 л/год після 6-годинної внутрішньовенної інфузії 150 МО/кг (1,5 мг/кг).

Виведення проявляється монофазним з періодом напіввиведення від приблизно 5 годин після одноразової підшкірної дози до приблизно 7 годин після повторного прийому.

Нирковий кліренс активних фрагментів становить близько 10 % введеної дози, а загальна ниркова екскреція активних і неактивних фрагментів становить 40 % дози.

Особливі групи населення

Люди похилого віку

На основі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу кінетичний профіль еноксапарину натрію не відрізняється у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими, якщо функція нирок є нормальною.

Однак, оскільки відомо, що функція нирок знижується з віком, у пацієнтів літнього віку може спостерігатися зниження виведення еноксапарину натрію (дивись розділи 4.2 та 4.4).



Порушення функції печінки

У дослідженні, проведеному за участю пацієнтів із прогресуючим цирозом, які отримували еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу, зниження максимальної анти-Ха активності було пов'язано зі збільшенням тяжкості печінкової недостатності (оцінюється за категоріями Чайлд-П'ю). Це зниження в основному пояснювалося зниженням рівня АТІІІ внаслідок зниження синтезу АТІІІ у пацієнтів з печінковою недостатністю.

Порушення функції нирок

Спостерігається лінійна залежність між кліренсом анти-Ха плазми та кліренсом креатиніну в рівноважному стані, що вказує на зниження кліренсу еноксапарину натрію у пацієнтів зі зниженим функції нирок. Експозиція анти-Ха, представлена АUC, у рівноважному стані незначно збільшується при легкому (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та помірному (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) нирковій недостатності після повторного п/к 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) АUC в рівноважному стані значно збільшується в середньому на 65 % після повторного введення 4000 МО (40 мг) 1 раз на добу (див. розділи 4.2 та 4.4).

Гемодіаліз

Фармакокінетика еноксапарину натрію була подібною, ніж у контрольній популяції, після одноразової внутрішньовенної дози 25 МО, 50 МО або 100 МО/кг (0,25, 0,50 або 1,0 мг/кг), однак АUC була вдвічі вищою за контрольну.

Вага

Після повторного підшкірного прийому 150 МО/кг (1,5 мг/кг) 1 раз на добу середня АUC активності анти-Ха була незначно вищою в рівноважному стані у здорових добровольців з ожирінням (ІМТ 30-48 кг/м) порівняно з контрольними суб'єктами без ожиріння. , при цьому максимальний рівень анти-Ха активності плазми не підвищується. У пацієнтів із ожирінням із підшкірним дозуванням кліренс, скоригований за вагою, нижчий.

Коли вводили дозування без коригування ваги, після одноразової дози 4000 МО (40 мг) було виявлено, що вплив анти-Ха на 52% вище у жінок з низькою масою тіла (<45 кг) і на 27% вище у низької - чоловіки з масою тіла (<57 кг) порівняно з суб'єктами контролю за нормальною вагою (див. розділ 4.4).

Фармакокінетичні взаємодії

Не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії між еноксапарином натрію та тромболітиками при одночасному застосуванні.

5.2 Доклінічні дані щодо безпеки

Крім антикоагулянтної дії еноксапарину натрію, не було жодних доказів побічних ефектів при 15 мг/кг/добу в 13-тижневих дослідженнях токсичності підшкірно як на щурах, так і на собаках і при 10 мг/кг/добу під час 26-тижневої



підшкірної терапії та внутрішньовенного дослідження токсичності як на щурах, так і на мавпах.

Еноксапарин натрію не виявив мутагенної активності на основі тестів *in vitro*, включаючи тест Еймса, тест на пряму мутацію клітин лімфоми миші, і відсутність кластогенної активності на основі *in vitro* людини тест на хромосомну аберацію лімфоцитів і тест на хромосомну аберацію кісткового мозку щурів *in vivo*.

Дослідження, проведені на вагітних щурах і кроликах при підшкірних дозах еноксапарину натрію до 30 мг/кг/добу не виявили жодних ознак тератогенної дії або фетотоксичності. Було виявлено, що еноксапарин натрію не впливають на фертильність або репродуктивну здатність самців і самок щурів при підшкірних дозах до 20 мг/кг/добу.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

Підшкірна ін'єкція

Не змішувати з іншими продуктами.

внутрішньовенна (болюсна) ін'єкція (лише для індикації гострого STEMI):

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені в розділ 4.2.

6.3 Термін придатності

Попередньо наповнені шприці

2 роки

Розведений розчин

Розведений розчин повинен бути використаний негайно

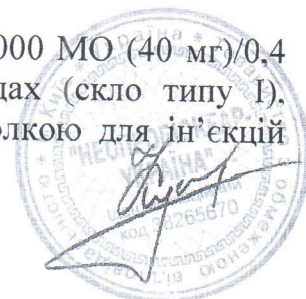
6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Не зберігати при температурі вище 25°C.

Не заморозувати.

6.5 Характер та вміст контейнера

Еноксапарин натрію для ін'єкцій 2000 МО (20 мг)/0,2 мл, 4000 МО (40 мг)/0,4 мл: розчин для ін'єкцій у попередньо наповнених шприцах (скло типу I), оснащених гумовою пробкою (хлорбутил і бромбутил) і голкою для ін'єкцій



автоматична система безпеки ERISTTM або PREVENTISTTM або без автоматичної системи безпеки).

Поставляється в упаковках по 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 попередньо наповнених шприців, а також в мультиупаковках по 9 x 10, 100 x 10 і 200 x 10 попередньо наповнених шприців. Еноксапарин натрію для ін'єкцій 6 000 МО (60 мг)/0,6 мл, 8 000 МО (80 мг)/0,8 мл, 10 000 МО (100 мг)/1,0 мл: розчин для ін'єкцій у градуйованих попередньо наповнених шприцах, оснащених гумовим склом типу I пробка (хлорбутил і бромбутил) і голка для ін'єкцій (з автоматичною системою безпеки ERISTTM або PREVENTISTTM або без автоматичної системи безпеки).

Поставляється в упаковках по 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 попередньо наповнених шприців і в мультиупаковках по 3 x 10 і 9 x 10 попередньо наповнених шприців.

Не всі розміри упаковок можуть бути продані.

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації та інших способах поводження

Попередньо наповнені шприци готові до негайного використання. Спосіб застосування див. у розділі 4.2.

Використовуйте тільки прозорі, безбарвні або жовтуваті розчини.

Попередньо наповнені шприци постачаються з автоматичною системою безпеки або без неї. Інструкція із застосування представлена в інструкції з упаковки.

Кожен шприц призначений лише для одноразового використання. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК ДІЗВОЛУ НА РЕАЛІЗАЦІЮ

Компанія: Хебей Чаньшань Біокемікал Фармасьютікал Ко., Лтд.

Адреса: №71, вулиця Менлунг, Південний район зони високотехнологічного промислового розвитку Чжендін, Пілотна зона вільної торгівлі району Чжендін Китаю (Хебей).

Телефон: +86 311 8919 0165

Факс: +86 311 8919 0160

Електронна пошта: info@hbcsbio.com



182*257mm

Enoxaparin Sodium Injection

DRUG NAME:

Generic Name: Enoxaparin Sodium Injection
English Name: Enoxaparin Sodium Injection

FORMULATION:

Each pre-filled syringe contains:
Enoxaparin sodium 2000 Anti-Xa IU equivalent to 20 mg in 0.2 mL water for injections
Enoxaparin sodium 4000 Anti-Xa IU equivalent to 40 mg in 0.4 mL water for injections
Enoxaparin sodium 6000 Anti-Xa IU equivalent to 60 mg in 0.6 mL water for injections
Enoxaparin sodium 8000 Anti-Xa IU equivalent to 80 mg in 0.8 mL water for injections
Enoxaparin sodium 10000 Anti-Xa IU equivalent to 100 mg in 1.0 mL water for injections

APPEARANCE:

Clear, colourless to yellowish solution.

INDICATIONS:

Enoxaparin Sodium Injection Syringes is indicated in adults for
• Prophylaxis of venous thromboembolic disease in moderate and high risk surgical patients. In particular those undergoing orthopaedic or general surgery including cancer surgery.
• Prophylaxis of venous thromboembolic disease in medical patients with an acute illness and reduced mobility at increased risk of venous thromboembolism.
• Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), excluding PE likely to require thrombolytic therapy or surgery.
• Prevention of thrombus formation in extracorporeal circulation during haemodialysis.
• Treatment of unstable angina and Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), in combination with oral acetylsalicylic acid.
• Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) including patients to be managed medically or with subsequent percutaneous coronary intervention (PCI).

POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Posology

Prophylaxis of venous thromboembolic disease in moderate and high risk surgical patients
• In patients at moderate risk of thromboembolism, the recommended dose of enoxaparin sodium is 2,000 IU (20 mg) once daily by subcutaneous (SC) injection. Preoperative initiation (2 hours before surgery) of enoxaparin sodium 2,000 IU (20 mg) was proven effective and safe in moderate risk surgery. In moderate risk patients, enoxaparin sodium treatment should be maintained for a minimal period of 7-10 days whatever the recovery status (e.g. mobility). Prophylaxis should be continued until the patient no longer has significantly reduced mobility. In patients at high risk of thromboembolism, the recommended dose of enoxaparin sodium is 4,000 IU (40 mg) once daily given by SC injection preferably started 12 hours before surgery. If there is a need for earlier than 12 hours enoxaparin sodium preoperative prophylactic initiation (e.g. high risk patient waiting for a deferred orthopaedic surgery), the last injection should be administered no later than 12 hours prior to surgery and resumed 12 hours after surgery.
• For patients who undergo major orthopaedic surgery an extended thromboprophylaxis up to 5 weeks is recommended.
• For patients with a high venous thromboembolism (VTE) risk who undergo abdominal or pelvic surgery for cancer an extended thromboprophylaxis up to 4 weeks is recommended.

Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients

The recommended dose of enoxaparin sodium is 4,000 IU (40 mg) once daily by SC injection. Treatment with enoxaparin sodium is prescribed for at least 6 to 14 days whatever the recovery status (e.g. mobility). The benefit is not established for a treatment longer than 14 days.

Treatment of DVT and PE

Enoxaparin sodium can be administered SC either as a once daily injection of 150 IU/kg (1.5 mg/kg) or as twice daily injections of 100 IU/kg (1 mg/kg). The regimen should be selected by the physician based on an individual assessment including evaluation of the thromboembolic risk and of the risk of bleeding. The dose regimen of 150 IU/kg (1.5 mg/kg) administered once daily should be used in uncomplicated patients with low risk of VTE recurrence. The dose regimen of 100 IU/kg (1 mg/kg) administered twice daily should be used in all other patients such as those with obesity, with symptomatic PE, cancer, recurrent VTE or proximal (vena ilaca) thrombosis. Enoxaparin sodium treatment is prescribed for an average period of 10 days. Oral anticoagulant therapy should be initiated when appropriate.

Prevention of thrombus formation during haemodialysis

The recommended dose is 100 IU/kg (1 mg/kg) of enoxaparin sodium. For patients with a high risk of haemorrhage, the dose should be reduced to 50 IU/kg (0.5 mg/kg) for double vascular access or 75 IU/kg (0.75 mg/kg) for single vascular access. During haemodialysis, enoxaparin sodium should be introduced into the arterial line of the circuit at the beginning of the dialysis session. The effect of this dose is usually sufficient for a 4-hour session; however, if fibrin rings are found, for example after a longer than normal session, a further dose of 50 IU to 100 IU/kg (0.5 to 1 mg/kg) may be given.

Treatment of unstable angina and NSTEMI and treatment of acute STEMI

For treatment of unstable angina and NSTEMI the recommended dose of enoxaparin sodium is 100 IU/kg (1 mg/kg) every 12 hours by SC injection administered in combination with antiplatelet therapy. Treatment should be maintained for a minimum of 2 days and continued until clinical stabilization. The usual duration of treatment is 2 to 8 days. Acetylsalicylic acid is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150 - 300 mg (in acetylsalicylic acid-naïve patients) and a maintenance dose of 75 - 325 mg/day long-term regardless of treatment strategy.

For treatment of acute STEMI, the recommended dose of enoxaparin sodium is a single intravenous (IV) bolus of 3,000 IU (30 mg) plus a 100 IU/kg (1 mg/kg) SC dose followed by 100 IU/kg (1 mg/kg) administered SC every 12 hours (maximum 10,000 IU (100 mg) for each of the first two SC doses). Appropriate antiplatelet therapy such as oral acetylsalicylic acid (75 mg) or 325 mg once daily should be administered concomitantly unless contraindicated. The recommended duration of treatment is 8 days or until hospital discharge, whichever comes first. When administered in conjunction with a thrombolytic (fibrin specific or non-fibrin specific), enoxaparin sodium should be given between 15 minutes before and 30 minutes after the start of fibrinolytic therapy.

For patients managed with PCI, if the last dose of enoxaparin sodium SC was given less than 8 hours before balloon inflation, no additional dosing is needed. If the last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation, an IV bolus of 30 IU/kg (0.3 mg/kg) enoxaparin sodium should be administered.

Paediatric population

The safety and efficacy of enoxaparin sodium in paediatric population have not been established.

Elderly

For all indications except STEMI, no dose reduction is necessary in the elderly patients, unless kidney function is impaired. For treatment of acute STEMI in elderly patients ≥ 75 years of age, an initial IV bolus must not be used. Initiate dosing with 75 IU/kg (0.75 mg/kg) SC every 12 hours (maximum 7,500 IU (75 mg) for each of the first two SC doses only, followed by 75 IU/kg (0.75 mg/kg) SC dosing for the remaining doses). For dosing in elderly patients with impaired kidney function.

Hepatic impairment

Limited data are available in patients with hepatic impairment and caution should be used in these patients.

Renal impairment

- Severe renal impairment

Enoxaparin sodium is not recommended for patients with end stage renal disease (creatinine clearance <15 ml/min) due to lack of data in this population outside the prevention of thrombus formation in extracorporeal circulation during haemodialysis.

Dosage table for patients with severe renal impairment (creatinine clearance [15-30] ml/min)

Indication	Dosing regimen
Prophylaxis of venous thromboembolic disease	2,000 IU (20 mg) SC once daily
Treatment of DVT and PE	100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC once daily
Treatment of unstable angina and NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC once daily
Treatment of acute STEMI (patients under 75)	1 x 3,000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC and then 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC every 24 hours
Treatment of acute STEMI (patients over 75)	No IV initial bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC and then 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC every 24 hours

The recommended dosage adjustments do not apply to the haemodialysis indication.
• Moderate and mild renal impairment

Although no dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50 ml/min) and mild (creatinine clearance 50-80 ml/min) renal impairment, careful clinical monitoring is advised.

Method of administration

Enoxaparin Sodium Injection Syringes should not be administered by the intramuscular route.
For the prophylaxis of venous thrombo-embolic disease following surgery, treatment of DVT and PE, treatment of unstable angina and NSTEMI, enoxaparin sodium should be administered by SC injection.
• For acute STEMI, treatment is to be initiated with a single IV bolus injection immediately followed by a SC injection.

- For the prevention of thrombus formation in the extracorporeal circulation during haemodialysis, it is administered through the arterial line of a dialysis circuit.
- The pre-filled disposable syringe is ready for immediate use.
- SC injection technique

Injection should be made preferably when the patient is lying down. Enoxaparin sodium is administered by deep SC injection. Do not expel the air bubble from the syringe before the injection to avoid the loss of drug when using pre-filled syringes. When the quantity of drug to be injected requires to be adjusted based on the patient's body weight, use the graduated pre-filled syringes to reach the required volume by discarding the excess before injection. Please be aware that in some cases it is not possible to achieve an exact dose due to the graduations on the syringe, and in such case the volume shall be rounded up to the nearest graduation. The administration should be alternated between the left and right anterolateral or posterolateral abdominal wall. The whole length of the needle should be introduced vertically into a skin fold gently held between the thumb and index finger. The skin fold should not be released until the injection is complete. Do not rub the injection site after administration.

• IV (bolus) injection (for acute STEMI indication only):
For acute STEMI, treatment is to be initiated with a single IV bolus injection immediately followed by a SC injection. For IV injection, either the multidose vial or pre-filled syringe can be used. Enoxaparin sodium should be administered through an IV line. It should not be mixed or co-administered with other medications. To avoid the possible mixture of enoxaparin sodium with other drugs, the IV access chosen should be flushed with a sufficient amount of saline or dextrose solution prior to and following the IV bolus administration of enoxaparin sodium to clear the port of drug. Enoxaparin sodium may be safely administered with normal saline solution (0.9%) or 5% dextrose in water.

Initial 3,000 IU (30 mg) bolus: For the initial 3,000 IU (30 mg) bolus, using an enoxaparin sodium graduated pre-filled syringe, expel the excessive volume to retain only 3,000 IU (30 mg) in the syringe. The 3,000 IU (30 mg) dose can then be directly injected into the IV line.

Additional bolus for PCI when last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation. For patients being managed with PCI, an additional IV bolus of 30 IU/kg (0.3 mg/kg) is to be administered if last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation.

In order to assure the accuracy of the small volume to be injected, it is recommended to dilute the drug to 300 IU/ml (3 mg/ml). To obtain a 300 IU/ml (3 mg/ml) solution, it is recommended to use a 6,000 IU (60 mg) enoxaparin sodium pre-filled syringe, and a 50 ml infusion bag (i.e. using either normal saline solution (0.9%) or 5% dextrose in water) as follows: Withdraw 30 ml from the infusion bag with a syringe and discard the liquid. Inject the complete contents of the 6,000 IU (60 mg) enoxaparin sodium pre-filled syringe into the 20 ml remaining in the bag. Gently mix the contents of the bag. Withdraw the required volume of diluted solution with a syringe for administration into the IV line. After dilution is completed, the volume to be injected can be calculated using the following formula [Volume of diluted solution (ml) = Patient weight (kg) x 0.1]. It is recommended to prepare the dilution immediately before use. Volume to be injected through IV line after dilution is completed at a concentration of 300 IU (3 mg) /ml.

- Arterial line injection:

It is administered through the arterial line of a dialysis circuit for the prevention of thrombus formation in the extracorporeal circulation during haemodialysis.

Administration in spinal/epidural anaesthesia or lumbar puncture

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural or spinal anaesthesia/analgesia or lumbar puncture, careful neurological monitoring is recommended due to the risk of neuraxial haematomas.

CONTRAINDICATIONS:

- Enoxaparin Sodium is contraindicated in patients with:
• Hypersensitivity to enoxaparin sodium, heparin or its derivatives, including other low molecular weight heparins (LMWH).
- History of immune mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) within the past 100 days or in the presence of circulating antibodies.
- Active clinically significant bleeding and conditions with a high risk of haemorrhage, including recent haemorrhagic stroke, gastrointestinal ulcer, presence of malignant neoplasm at high risk of bleeding, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.
- Spinal or epidural anaesthesia or loco-regional anaesthesia when enoxaparin sodium is used for treatment in the previous 24 hours.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:

General

Enoxaparin sodium cannot be used interchangeably (unit for unit) with other LMWHs. These medicinal products differ in their manufacturing process, molecular weights, specific anti-Xa and anti-IIa activities, units, dosage and clinical efficacy and safety. This results in differences in pharmacokinetics and associated biological activities (e.g. antithrombin activity, and platelet interactions). Special attention and compliance with the instructions for use specific to each proprietary medicinal product are therefore required.

- History of HIT (>100 days)

Use of enoxaparin sodium in patients with a history of immune mediated HIT within the past 100 days or in the presence of circulating antibodies is contraindicated. Circulating antibodies may persist several years. Enoxaparin sodium is to be used with extreme caution in patients with a history (>100 days) of heparin-induced thrombocytopenia without circulating antibodies. The decision to use enoxaparin sodium in such a case must be made only after a careful benefit risk assessment and after non-heparin alternative treatments are considered (e.g. danaparoid sodium or lepirudin).

- Monitoring of platelet counts

The risk of antibody-mediated HIT also exists with LMWHs. Should thrombocytopenia occur, it usually appears between the 5th and the 21st day following the beginning of enoxaparin sodium treatment. The risk of HIT is higher in postoperative patients and mainly after cardiac surgery and in patients with cancer. Therefore, it is recommended that the platelet counts be measured before the initiation of therapy with enoxaparin sodium and then regularly thereafter during the treatment. If there are clinical symptoms suggestive of HIT (any new episode of arterial and/or venous thromboembolism, any painful skin lesion at the injection site, any allergic or anaphylactoid reactions on treatment), platelet count should be measured. Patients must be aware that these symptoms may occur and if so, that they should inform their primary care physician. In practice, if a confirmed significant decrease of the platelet count is observed (30 to 50 % of the initial value), enoxaparin sodium treatment must be immediately discontinued and the patient switched to another non-heparin anticoagulant alternative treatment.

- Haemorrhage

As with other anticoagulants, bleeding may occur at any site. If bleeding occurs, the origin of the haemorrhage should be investigated and appropriate treatment instituted. Enoxaparin sodium, as with any other anticoagulant therapy, should be used with caution in conditions with increased potential for bleeding, such as: impaired haemostasis, history of peptic ulcer, recent ischemic stroke, severe arterial hypertension, recent diabetic retinopathy, neuro- or ophthalmologic surgery, concomitant use of medications affecting haemostasis.

- Laboratory tests

At doses used for prophylaxis of venous thromboembolism, enoxaparin sodium does not influence bleeding time and global blood coagulation tests significantly, nor does it affect platelet aggregation or binding of fibrinogen to platelets. At higher doses, increases in activated partial thromboplastin time (aPTT), and activated clotting time (ACT) may occur. Increases in aPTT and ACT are not linearly correlated with increasing enoxaparin sodium antithrombotic activity and therefore are unsuitable and unreliable for monitoring enoxaparin sodium activity.

- Spinal/Epidural anaesthesia or lumbar puncture

Spinal/epidural anaesthesia or lumbar puncture must not be performed within 24 hours of administration of enoxaparin sodium at therapeutic doses.

There have been cases of neuraxial haematomas reported with the concurrent use of enoxaparin sodium and spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture procedures resulting in long term or permanent paralysis. These events are rare with enoxaparin sodium dosage regimens 4,000 IU (40 mg) once daily or lower. The risk of these events is higher with the use of post-operative indwelling epidural catheters, with the concomitant use of additional drugs affecting haemostasis such as Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), with traumatic or repeated epidural or spinal puncture, or in patients with a history of spinal surgery or spinal deformity.

To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of enoxaparin sodium and epidural or spinal anaesthesia/analgesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of enoxaparin sodium. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of enoxaparin sodium is low; however, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known. For patients with creatinine clearance [15-30 ml/minute], additional considerations are

UA/19492/04/02
UA/19492/04/02
big 20.06.2022

28

necessary because elimination of enoxaparin sodium is more prolonged.

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural or spinal anaesthesia/analgesia or lumbar puncture, frequent monitoring must be exercised to detect any signs and symptoms of neurological impairment such as midline back pain, sensory and motor deficits (numbness or weakness in lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Instruct patients to report immediately if they experience any of the above signs or symptoms. If signs or symptoms of spinal hematoma are suspected, initiate urgent diagnosis and treatment including consideration for spinal cord decompression even though such treatment may not prevent or reverse neurological sequelae.

• Skin necrosis / cutaneous vasculitis

Skin necrosis and cutaneous vasculitis have been reported with LMWHs and should lead to prompt treatment discontinuation.

• Percutaneous coronary revascularization procedures

To minimize the risk of bleeding following the vascular instrumentation during the treatment of unstable angina, NSTEMI and acute STEMI, adhere precisely to the intervals recommended between enoxaparin sodium injection doses. It is important to achieve haemostasis at the puncture site after PCI. In case a closure device is used the sheath can be removed immediately. If a manual compression method is used, sheath should be removed 6 hours after the last IV/SC enoxaparin sodium injection. If the treatment with enoxaparin sodium is to be continued, the next scheduled dose should be given no sooner than 6 to 8 hours after sheath removal. The site of the procedure should be observed for signs of bleeding or hematoma formation.

• Acute infective endocarditis

Use of heparin is usually not recommended in patients with acute infective endocarditis due to the risk of cerebral haemorrhage. If such use is considered absolutely necessary, the decision must be made only after a careful individual benefit risk assessment.

• Mechanical prosthetic heart valves

The use of enoxaparin sodium has not been adequately studied for thromboprophylaxis in patients with mechanical prosthetic heart valves. Isolated cases of prosthetic heart valve thrombosis have been reported in patients with mechanical prosthetic heart valves who have received enoxaparin sodium for thromboprophylaxis. Confounding factors, including underlying disease and insufficient clinical data, limit the evaluation of these cases. Some of these cases were pregnant women in whom thrombosis led to maternal and foetal death.

• Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves

The use of enoxaparin sodium for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately studied. In a clinical study of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves given enoxaparin sodium (100 IU/kg (1 mg/kg) twice daily) to reduce the risk of thromboembolism, 2 of 8 women developed clots resulting in blockage of the valve and leading to maternal and foetal death. There have been isolated postmarketing reports of valve thrombosis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves while receiving enoxaparin sodium for thromboprophylaxis. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism.

• Elderly

No increased bleeding tendency is observed in the elderly with the prophylactic dosage ranges. Elderly patients (especially patients eighty years of age and older) may be at an increased risk for bleeding complications with therapeutic dosage ranges. Careful clinical monitoring is advised and dose reduction might be considered in patients older than 75 years treated for STEMI.

• Renal impairment

In patients with renal impairment, there is an increase in exposure of enoxaparin sodium which increases the risk of bleeding. In these patients, careful clinical monitoring is advised, and biological monitoring by anti-Xa activity measurement might be considered. Enoxaparin sodium is not recommended for patients with end stage renal disease (creatinine clearance <15 ml/min).

due to lack of data in this population outside the prevention of thrombus formation in extracorporeal circulation during haemodialysis. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-30 ml/min), since exposure of enoxaparin sodium is significantly increased, a dosage adjustment is recommended for therapeutic and prophylactic dosage ranges. No dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50 ml/min) and mild (creatinine clearance 50-60 ml/min) renal impairment.

• Hepatic impairment

Enoxaparin sodium should be used with caution in patients with hepatic impairment due to an increased potential for bleeding. Dose adjustment based on monitoring of anti-Xa levels is unreliable in patients with liver cirrhosis and not recommended.

• Low weight

An increase in exposure of enoxaparin sodium with prophylactic dosages (non-weight adjusted) has been observed in low-weight women (<45 kg) and low-weight men (<57 kg), which may lead to a higher risk of bleeding. Therefore, careful clinical monitoring is advised in these patients.

• Obese patients

Obese patients are at higher risk for thromboembolism. The safety and efficacy of prophylactic doses in obese patients (BMI >30 kg/m²) has not been fully determined and there is no consensus for dose adjustment. These patients should be observed carefully for signs and symptoms of thromboembolism.

• Hyperkalaemia

Heparins can suppress adrenal secretion of aldosterone leading to hyperkalaemia, particularly in patients such as those with diabetes mellitus, chronic renal failure, pre-existing metabolic acidosis, taking medicinal products known to increase potassium. Plasma potassium should be monitored regularly especially in patients at risk.

• Traceability

LMWHs are biological medicinal products. In order to improve the LMWH traceability, it is recommended that health care professionals record the trade name and batch number of the administered product in the patient file.

• Sodium

For patients receiving doses higher than 210 mg/day, this medicine contains more than 24 mg sodium in each dose. This is equivalent to 1.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

Concomitant use not recommended:

• Medicinal products affecting haemostasis

It is recommended that some agents which affect haemostasis should be discontinued prior to enoxaparin sodium therapy unless strictly indicated. If the combination is indicated, enoxaparin sodium should be used with careful clinical and laboratory monitoring when appropriate. These agents include medicinal products such as:

- Systemic salicylates, acetylsalicylic acid at anti-inflammatory doses, and NSAIDs including ketorolac;
- Other thrombolytics (e.g. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) and anticoagulants.

Concomitant use with caution:

The following medicinal products may be administered with caution concomitantly with enoxaparin sodium:

- Other medicinal products affecting haemostasis such as:
 - Platelet aggregation inhibitors including acetylsalicylic acid used at antiaggregant dose (cardioprotection), clopidogrel, ticlopidine, and glycoprotein IIb/IIIa antagonists indicated in acute coronary syndrome due to the risk of bleeding;
 - Dextran 40;
 - Systemic glucocorticoids;
 - Medicinal products increasing potassium levels;

Medicinal products that increase serum potassium levels may be administered concurrently with enoxaparin sodium under careful clinical and laboratory monitoring.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy

In humans, there is no evidence that enoxaparin crosses the placental barrier during the second and third trimester of pregnancy. There is no information available concerning the first trimester. Animal studies have not shown any evidence of foetotoxicity or teratogenicity. Animal data have shown that enoxaparin passage through the placenta is minimal. Enoxaparin sodium should be used during pregnancy only if the physician has established a clear need. Pregnant women receiving enoxaparin sodium should be carefully monitored for evidence of bleeding or excessive anticoagulation and should be warned of the haemorrhagic risk. Overall, the data suggest that there is no evidence for an increased risk of haemorrhage, thrombocytopenia or osteoporosis with respect to the risk observed in nonpregnant women, other than that observed in pregnant women with prosthetic heart valves. If an epidural anaesthesia is planned, it is recommended to withdraw enoxaparin sodium treatment before.

Breastfeeding

It is not known whether unchanged enoxaparin is excreted in human breast milk. In lactating rats, the passage of enoxaparin or its metabolites in milk is very low. The oral absorption of enoxaparin sodium is unlikely.

Fertility

There are no clinical data for enoxaparin sodium in fertility. Animal studies did not show any effect on fertility.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES:

Enoxaparin sodium has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

UNDESIRABLE EFFECTS:

In clinical studies, haemorrhages, thrombocytopenia and thrombocytosis were the most commonly reported reactions.

Haemorrhages

These included major haemorrhages, reported at most in 4.2 % of the patients (surgical patients). Some of these cases have been fatal. In surgical patients, haemorrhage complications were considered major (1) if the

haemorrhage caused a significant clinical event, or (2) if accompanied by haemoglobin decrease ≥ 2 g/dL or transfusion of 2 or more units of blood products. Retroperitoneal and intracranial haemorrhages were always considered major. As with other anticoagulants, haemorrhage may occur in the presence of associated risk factors such as: organic lesions liable to bleed, invasive procedures or the concomitant use of medications affecting haemostasis.

Thrombocytopenia and thrombocytosis

System organ class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave MI	Treatment in patients with acute STEMI
Blood and lymphatic system disorders	Very common: Thrombocytosis* Common: Thrombocytopenia	Uncommon: Thrombocytopenia	Very common: Thrombocytosis* Common: Thrombocytopenia	Uncommon: Thrombocytopenia	Common: Thrombocytosis* Thrombocytopenia Very rare: Immuno-allergic thrombocytopenia

* Platelet increased > 400 G/L

Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); and very rare ($< 1/10,000$) or not known (cannot be estimated from available data).

OVERDOSE:

Signs and symptoms

Accidental overdose with enoxaparin sodium after IV, extracorporeal or SC administration may lead to haemorrhagic complications. Following oral administration of even large doses, it is unlikely that enoxaparin sodium will be absorbed.

Management

The anticoagulant effects can be largely neutralized by the slow IV injection of protamine. The dose of protamine depends on the dose of enoxaparin sodium injected; 1 mg protamine neutralizes the anticoagulant effect of 100 IU (1 mg) of enoxaparin sodium, if enoxaparin sodium was administered in the previous 8 hours. An infusion of 0.5 mg protamine per 100 IU (1 mg) of enoxaparin sodium may be administered if enoxaparin sodium was administered greater than 8 hours previous to the protamine administration, or if it has been determined that a second dose of protamine is required. After 12 hours of the enoxaparin sodium injection, protamine administration may not be required. However, even with high doses of protamine, the anti-Xa activity of enoxaparin sodium is never completely neutralized (maximum about 60%).

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agent, heparin group, ATC code: B01A B05. Enoxaparin is a LMWH with a mean molecular weight of approximately 4,500 daltons, in which the antithrombotic and anticoagulant activities of standard heparin have been dissociated. The drug substance is the sodium salt. In the in vitro purified system, enoxaparin sodium has a high anti-Xa activity (approximately 100 IU/mg) and low anti-IIa or anti-thrombin activity (approximately 28 IU/mg), with a ratio of 3.6. These anticoagulant activities are mediated through antithrombin III (ATIII) resulting in anti-thrombotic activities in humans. Beyond its anti-Xa/IIa activity, further antithrombotic and anti-inflammatory properties of enoxaparin have been identified in healthy subjects and patients as well as in non-clinical models. These include ATIII-dependent inhibition of other coagulation factors like factor VIIa, induction of endogenous Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) release as well as a reduced release of von Willebrand factor (vWF) from the vascular endothelium into the blood circulation. These factors are known to contribute to the overall antithrombotic effect of enoxaparin sodium. When used as prophylactic treatment, enoxaparin sodium does not significantly affect the aPTT. When used as curative treatment, aPTT can be prolonged by 1.5-2.2 times the control time at peak activity.

Pharmacokinetic properties

• General characteristics

The pharmacokinetic parameters of enoxaparin sodium have been studied primarily in terms of the time course of plasma anti-Xa activity and also by anti-IIa activity, at the recommended dosage ranges after single and repeated SC administration and after single IV administration. The quantitative determination of anti-Xa and anti-IIa pharmacokinetic activities was conducted by validated amidolytic methods.

• Absorption

The absolute bioavailability of enoxaparin sodium after SC injection, based on anti-Xa activity, is close to 100%. Different doses and formulations and dosing regimens can be used. The mean maximum plasma anti-Xa activity level is observed 3 to 5 hours after SC injection and achieves approximately 0.2, 0.4, 1.0 and 1.3 anti-Xa IU/ml following single SC administration of 2,000 IU, 4,000 IU, 100 IU/kg and 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1.5 mg/kg) doses, respectively. A 3,000 IU (30 mg) IV bolus immediately followed by a 100 IU/kg (1 mg/kg) SC every 12 hours provided initial maximum anti-Xa activity level of 1.16 IU/ml (n=16) and average exposure corresponding to 88% of steady-state levels. Steady-state is achieved on the second day of treatment. After repeated SC administration of 4,000 IU (40 mg) once daily and 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once daily regimens in healthy volunteers, the steady-state is reached on day 2 with an average exposure ratio about 15% higher than after a single dose. After repeated SC administration of the 100 IU/kg (1 mg/kg) twice daily regimen, the steady-state is reached from day 3 to 4 with mean exposure about 65% higher than after a single dose and mean maximum and trough anti-Xa activity levels of about 1.2 and 0.52 IU/ml, respectively. Injection volume and dose concentration over the range 100-200 mg/ml does not affect pharmacokinetic parameters in healthy volunteers. Enoxaparin sodium pharmacokinetics appears to be linear over the recommended dosage ranges. Intra-patient and inter-patient variability is low. Following repeated SC administration no accumulation takes place. Plasma anti-IIa activity after SC administration is approximately ten-fold lower than anti-Xa activity. The mean maximum anti-IIa activity level is observed approximately 3 to 4 hours following SC injection and reaches 0.13 IU/ml and 0.19 IU/ml following repeated administration of 100 IU/kg (1 mg/kg) twice daily and 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once daily, respectively.

• Distribution

The volume of distribution of enoxaparin sodium anti-Xa activity is about 4.3 litres and is close to the blood volume.

• Biotransformation

Enoxaparin sodium is primarily metabolized in the liver by desulfation and/or depolymerization to lower molecular weight species with much reduced biological potency.

• Elimination

Enoxaparin sodium is a low clearance drug with a mean anti-Xa plasma clearance of 0.74 L/h after a 150 IU/kg (1.5 mg/kg) 6-hour IV infusion. Elimination appears monophasic with a half-life of about 5 hours after a single SC dose to about 7 hours after repeated dosing. Renal clearance of active fragments represents about 10% of the administered dose and total renal excretion of active and non-active fragments 40% of the dose.

INCOMPATIBILITIES

SC injection

Do not mix with other products.

IV (Bolus) Injection (for acute STEMI indication only):

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in [POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION].

SHELF LIFE

2 years

Diluted solution should be used immediately.

STORAGE:

Do not store above 25 °C. Do not freeze. Keep out of the reach of children.

EXPIRY DATE:

Do not use after the expiry date indicated on the outer packaging.

PACKAGE:

Pre-filled syringes, 1PFS/BOX or 2PFS/BOX.

MANUFACTURED BY:

Hebei Changshan Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd.

ADDRESS:

No 71, Menglong Street, South District of Zhengding High-tech Industrial Development Zone, Zhengding Area of China (Hebei) Pilot Free Trade Zone.

Tel: +86 311 89199752 Fax: +86 311 89190160

This leaflet was last revised in Jun 2021 Version No. 3

UA/19492/01/01
UA/19492/01/02
big 20.06.2022

30

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
ENOXAPARIN SODIUM INJECTION



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Enoxaparin sodium injection 2,000 IU (20 mg)/0.2 mL solution for injection in pre-filled syringes

Enoxaparin sodium injection 4,000 IU (40 mg)/0.4 mL solution for injection in pre-filled syringes

Enoxaparin sodium injection 6,000 IU (60 mg)/0.6 mL solution for injection in pre-filled syringes

Enoxaparin sodium injection 8,000 IU (80 mg)/0.8 mL solution for injection in pre-filled syringes

Enoxaparin sodium injection 10,000 IU (100 mg)/1 mL solution for injection in pre-filled syringes

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2,000 IU (20 mg) /0.2 mL

Each pre-filled syringe contains enoxaparin sodium 2,000 IU anti-Xa activity (equivalent to 20 mg) in 0.2 mL water for injections.

4,000 IU (40 mg) /0.4 mL

Each pre-filled syringe contains enoxaparin sodium 4,000 IU anti-Xa activity (equivalent to 40 mg) in 0.4 mL water for injections.

6,000 IU (60 mg) /0.6 mL

Each pre-filled syringe contains enoxaparin sodium 6,000 IU anti-Xa activity (equivalent to 60 mg) in 0.6 mL water for injections.

8,000 IU (80 mg) /0.8 mL

Each pre-filled syringe contains enoxaparin sodium 8,000 IU anti-Xa activity (equivalent to 80 mg) in 0.8 mL water for injections.

10,000 IU (100 mg) /1.0 mL

Each pre-filled syringe contains enoxaparin sodium 10,000 IU anti-Xa activity (equivalent to 100 mg) in 1.0 mL water for injections.

For the full list of excipients, see section 6.1.

Enoxaparin sodium is a biological substance obtained by alkaline depolymerization of heparin benzyl ester derived from porcine intestinal mucosa.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled syringes.

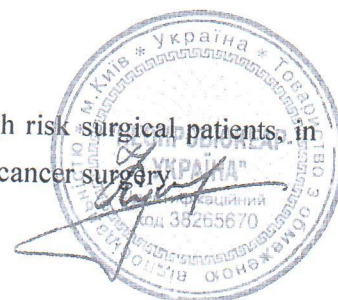
Clear, colourless to yellowish solution, pH-value 5.5– 7.5

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

A colourless or faint yellow transparent liquid is indicated in adults for:

- Prophylaxis of venous thromboembolic disease in moderate and high risk surgical patients, in particular those undergoing orthopaedic or general surgery including cancer surgery



- Prophylaxis of venous thromboembolic disease in medical patients with an acute illness (such as acute heart failure, respiratory insufficiency, severe infections or rheumatic diseases) and reduced mobility at increased risk of venous thromboembolism.
- Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), excluding PE likely to require thrombolytic therapy or surgery.
- Prevention of thrombus formation in extracorporeal circulation during haemodialysis.
- Acute coronary syndrome:
 - Treatment of unstable angina and Non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), in combination with oral acetylsalicylic acid.
 - Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) including patients to be managed medically or with subsequent percutaneous coronary intervention (PCI).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prophylaxis of venous thromboembolic disease in moderate and high risk surgical patients

Individual thromboembolic risk for patients can be estimated using validated risk stratification model. In patients at moderate risk of thromboembolism, the recommended dose of enoxaparin sodium is 2,000 IU (20 mg) once daily by subcutaneous (SC) injection. Preoperative initiation (2 hours before surgery) of enoxaparin sodium 2,000 IU (20 mg) was proven effective and safe in moderate risk surgery.

In moderate risk patients, enoxaparin sodium treatment should be maintained for a minimal period of 7-10 days whatever the recovery status (e.g. mobility). Prophylaxis should be continued until the patient no longer has significantly reduced mobility.

In patients at high risk of thromboembolism, the recommended dose of enoxaparin sodium is 4,000 IU (40 mg) once daily given by SC injection preferably started 12 hours before surgery. If there is a need for earlier than 12 hours enoxaparin sodium preoperative prophylactic initiation (e.g. high risk patient waiting for a deferred orthopaedic surgery), the last injection should be administered no later than 12 hours prior to surgery and resumed 12 hours after surgery.

- For patients who undergo major orthopaedic surgery an extended thromboprophylaxis up to 5 weeks is recommended.
- For patients with a high venous thromboembolism (VTE) risk who undergo abdominal or pelvic surgery for cancer an extended thromboprophylaxis up to 4 weeks is recommended.

Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients

The recommended dose of enoxaparin sodium is 4,000 IU (40 mg) once daily by SC injection. Treatment with enoxaparin sodium is prescribed for at least 6 to 14 days whatever the recovery status (e.g. mobility). The benefit is not established for a treatment longer than 14 days.

Treatment of DVT and PE

Enoxaparin sodium can be administered SC either as a once daily injection of 150 IU/kg (11.5 mg/kg) or as



twice daily injections of 100 IU/kg (1 mg/kg).

The regimen should be selected by the physician based on an individual assessment including evaluation of the thromboembolic risk and of the risk of bleeding. The dose regimen of 150 IU/kg (1.5 mg/kg) administered once daily should be used in uncomplicated patients with low risk of VTE recurrence. The dose regimen of 100 IU/kg (1 mg/kg) administered twice daily should be used in all other patients such as those with obesity, with symptomatic PE, cancer, recurrent VTE or proximal (vena iliaca) thrombosis.

Enoxaparin sodium treatment is prescribed for an average period of 10 days. Oral anticoagulant therapy should be initiated when appropriate (see "Switch between enoxaparin sodium and oral anticoagulants" at the end of section 4.2).

Prevention of thrombus formation during haemodialysis

The recommended dose is 100 IU/kg (1 mg/kg) of enoxaparin sodium.

For patients with a high risk of haemorrhage, the dose should be reduced to 50 IU/kg (0.5 mg/kg) for double vascular access or 75 IU/kg (0.75 mg/kg) for single vascular access.

During haemodialysis, enoxaparin sodium should be introduced into the arterial line of the circuit at the beginning of the dialysis session. The effect of this dose is usually sufficient for a 4-hour session; however, if fibrin rings are found, for example after a longer than normal session, a further dose of 50 IU to 100 IU/kg (0.5 to 1 mg/kg) may be given.

No data are available in patients using enoxaparin sodium for prophylaxis or treatment and during haemodialysis sessions.

Acute coronary syndrome: treatment of unstable angina and NSTEMI and treatment of acute STEMI

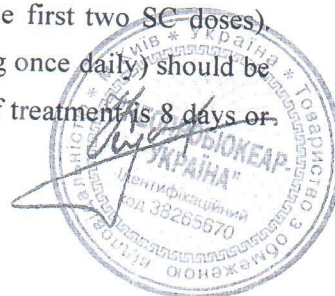
For treatment of unstable angina and NSTEMI, the recommended dose of enoxaparin sodium is 100 IU/kg (1 mg/kg) every 12 hours by SC injection administered in combination with antiplatelet therapy.

Treatment should be maintained for a minimum of 2 days and continued until clinical stabilization. The usual duration of treatment is 2 to 8 days.

Acetylsalicylic acid is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (in acetylsalicylic acid-naïve patients) and a maintenance dose of 75–325 mg/day long-term regardless of treatment strategy.

For treatment of acute STEMI, the recommended dose of enoxaparin sodium is a single intravenous (IV) bolus of 3,000 IU (30 mg) plus a 100 IU/kg (1 mg/kg) SC dose followed by 100 IU/kg (1 mg/kg) administered SC every 12 hours (maximum 10,000 IU (100 mg) for each of the first two SC doses).

Appropriate antiplatelet therapy such as oral acetylsalicylic acid (75 mg to 325 mg once daily) should be administered concomitantly unless contraindicated. The recommended duration of treatment is 8 days or



until hospital discharge, whichever comes first. When administered in conjunction with a thrombolytic (fibrin specific or non-fibrin specific), enoxaparin sodium should be given between 15 minutes before and 30 minutes after the start of fibrinolytic therapy.

- For dosage in patients ≥ 75 years of age, see paragraph "Elderly".
- For patients managed with PCI, if the last dose of enoxaparin sodium SC was given less than 8 hours before balloon inflation, no additional dosing is needed. If the last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation, an IV bolus of 30 IU/kg (0.3 mg/kg) enoxaparin sodium should be administered.

Paediatric population

The safety and efficacy of enoxaparin sodium in paediatric population have not been established.

Elderly

For all indications except STEMI, no dose reduction is necessary in the elderly patients, unless kidney function is impaired (see below "renal impairment" and section 4.4).

For treatment of acute STEMI in elderly patients ≥ 75 years of age, an initial IV bolus must not be used. Initiate dosing with 75 IU/kg (0.75 mg/kg) SC every 12 hours (maximum 7,500 IU (75 mg) for each of the first two SC doses only, followed by 75 IU/kg (0.75 mg/kg) SC dosing for the remaining doses). For dosage in elderly patients with impaired kidney function, see below "renal impairment" and section 4.4.

Hepatic impairment

Limited data are available in patients with hepatic impairment (see sections 5.1 and 5.2) and caution should be used in these patients (see section 4.4).

Renal impairment (see sections 4.4 and 5.2)

Severe renal impairment

Enoxaparin sodium is not recommended for patients with end stage renal disease (creatinine clearance < 15 mL/min) due to lack of data in this population outside the prevention of thrombus formation in extracorporeal circulation during haemodialysis.

Dosage table for patients with severe renal impairment (creatinine clearance [15-30] mL/min):

Indication	Dosing regimen
Prophylaxis of venous thromboembolic disease	2,000 IU (20 mg) SC once daily
Treatment of DVT and PE	100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC once daily
Treatment of unstable angina and NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC once daily



Treatment of acute STEMI (patients under 75)	1 x 3,000 IU (30 mg) IV bolus plus 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC and then 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC every 24 hours
Treatment of acute STEMI (patients over 75)	No IV initial bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) body weight SC and then 100 IU/kg (1

The recommended dosage adjustments do not apply to the haemodialysis indication.

Moderate and mild renal impairment

Although no dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50 mL/min) and mild (creatinine clearance 50-80 mL/min) renal impairment, careful clinical monitoring is advised.

Method of administration

Enoxaparin sodium injection should not be administered by the intramuscular route.

For the prophylaxis of venous thrombo-embolic disease following surgery, treatment of DVT and PE, treatment of unstable angina and NSTEMI, enoxaparin sodium should be administered by SC injection.

For acute STEMI, treatment is to be initiated with a single IV bolus injection immediately followed by a SC injection.

For the prevention of thrombus formation in the extracorporeal circulation during haemodialysis, it is administered through the arterial line of a dialysis circuit.

The pre-filled disposable syringe is ready for immediate use.

SC injection technique:

Injection should be made preferably when the patient is lying down. Enoxaparin sodium is administered by deep SC injection.

Do not expel the air bubble from the syringe before the injection to avoid the loss of drug when using pre-filled syringes. When the quantity of drug to be injected requires to be adjusted based on the patient's body weight, use the graduated pre-filled syringes to reach the required volume by discarding the excess before injection. Please be aware that in some cases it is not possible to achieve an exact dose due to the graduations on the syringe, and in such case the volume shall be rounded up to the nearest graduation.

The administration should be alternated between the left and right anterolateral or posterolateral abdominal wall.

The whole length of the needle should be introduced vertically into a skin fold gently held between the



thumb and index finger. The skin fold should not be released until the injection is complete. Do not rub the injection site after administration.

Note for the pre-filled syringes fitted with an automatic safety system: The safety system is triggered at the end of the injection.

In case of self-administration, patient should be advised to follow instructions provided in the patient information leaflet included in the pack of this medicine.

IV (bolus) injection (for acute STEMI indication only):

For acute STEMI, treatment is to be initiated with a single IV bolus injection immediately followed by a SC injection.

For IV injection, either the multidose vial or pre-filled syringe can be used.

Enoxaparin sodium should be administered through an IV line. It should not be mixed or co-administered with other medications. To avoid the possible mixture of enoxaparin sodium with other drugs, the IV access chosen should be flushed with a sufficient amount of saline or dextrose solution prior to and following the IV bolus administration of enoxaparin sodium to clear the port of drug. Enoxaparin sodium may be safely administered with normal saline solution (0.9%) or 5% dextrose in water.

- Initial 3,000 IU (30 mg) bolus

For the initial 3,000 IU (30 mg) bolus, using an enoxaparin sodium graduated pre-filled syringe, expel the excessive volume to retain only 3,000 IU (30 mg) in the syringe. The 3,000 IU (30 mg) dose can then be directly injected into the IV line.

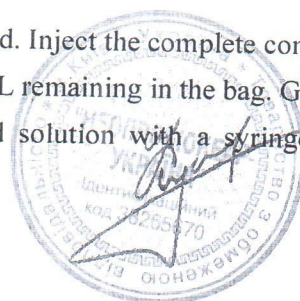
- Additional bolus for PCI when last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation

For patients being managed with PCI, an additional IV bolus of 30 IU/kg (0.3 mg/kg) is to be administered if last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation.

In order to assure the accuracy of the small volume to be injected, it is recommended to dilute the drug to 300 IU/mL (3 mg/mL).

To obtain a 300 IU/mL (3 mg/mL) solution, it is recommended to use a 6,000 IU (60 mg) enoxaparin sodium pre-filled syringe, and a 50 mL infusion bag (i.e. using either normal saline solution (0.9%) or 5% dextrose in water) as follows:

Withdraw 30 mL from the infusion bag with a syringe and discard the liquid. Inject the complete contents of the 6,000 IU (60 mg) enoxaparin sodium pre-filled syringe into the 20 mL remaining in the bag. Gently mix the contents of the bag. Withdraw the required volume of diluted solution with a syringe for

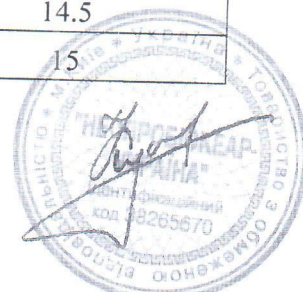


administration into the IV line.

After dilution is completed, the volume to be injected can be calculated using the following formula [Volume of diluted solution (mL) = Patient weight (kg) x 0.1] or using the table below. It is recommended to prepare the dilution immediately before use.

Volume to be injected through IV line after dilution is completed at a concentration of 300 IU (3 mg) /mL.

Weight [Kg]	Required dose 30 IU/kg (0.3 mg/kg)		Volume to inject when diluted to a final concentration of 300 IU (3 mg) / mL
	IU	[mg]	[ml]
45	1350	13.5	4.5
50	1500	15	5
55	1650	16.5	5.5
60	1800	18	6
65	1950	19.5	6.5
70	2100	21	7
75	2250	22.5	7.5
80	2400	24	8
85	2550	25.5	8.5
90	2700	27	9
95	2850	28.5	9.5
100	3000	30	10
105	3150	31.5	10.5
110	3300	33	11
115	3450	34.5	11.5
120	3600	36	12
125	3750	37.5	12.5
130	3900	39	13
135	4050	40.5	13.5
140	4200	42	14
145	4350	43.5	14.5
150	4500	45	15



Arterial line injection:

It is administered through the arterial line of a dialysis circuit for the prevention of thrombus formation in the extracorporeal circulation during haemodialysis.

Switch between enoxaparin sodium and oral anticoagulants

- *Switch between enoxaparin sodium and vitamin K antagonists (VKA)*

Clinical monitoring and laboratory tests [prothrombin time expressed as the International Normalized Ratio (INR)] must be intensified to monitor the effect of VKA.

As there is an interval before the VKA reaches its maximum effect, enoxaparin sodium therapy should be continued at a constant dose for as long as necessary in order to maintain the INR within the desired therapeutic range for the indication in two successive tests.

For patients currently receiving a VKA, the VKA should be discontinued and the first dose of enoxaparin sodium should be given when the INR has dropped below the therapeutic range.

- *Switch between enoxaparin sodium and direct oral anticoagulants (DOAC)*

For patients currently receiving enoxaparin sodium, discontinue enoxaparin sodium and start the DOAC 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of enoxaparin sodium would be due as per DOAC label.

For patients currently receiving a DOAC, the first dose of enoxaparin sodium should be given at the time the next DOAC dose would be taken.

Administration in spinal/epidural anaesthesia or lumbar puncture

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural or spinal anaesthesia/analgesia or lumbar puncture, careful neurological monitoring is recommended due to the risk of neuraxial haematomas (see section 4.4).

- *At doses used for prophylaxis*

A puncture-free interval of at least 12 hours shall be kept between the last injection of enoxaparin sodium at prophylactic doses and the needle or catheter placement.

For continuous techniques, a similar delay of at least 12 hours should be observed before removing the catheter.

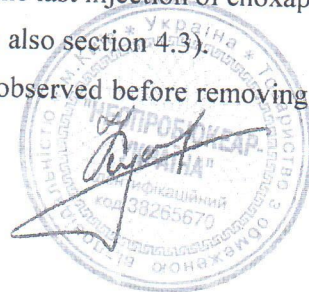
For patients with creatinine clearance [15-30] mL/min, consider doubling the timing of puncture/catheter placement or removal to at least 24 hours.

The 2 hours preoperative initiation of enoxaparin sodium 2,000 IU (20 mg) is not compatible with neuraxial anaesthesia.

- *At doses used for treatment*

A puncture-free interval of at least 24 hours shall be kept between the last injection of enoxaparin sodium at curative doses and the needle or catheter placement (see also section 4.3).

For continuous techniques, a similar delay of 24 hours should be observed before removing the catheter.



For patients with creatinine clearance [15-30] mL/min, consider doubling the timing of puncture/catheter placement or removal to at least 48 hours.

Patients receiving the twice daily doses (i.e. 75 IU/kg (0.75 mg/kg) twice daily or 100 IU/kg (1 mg/kg) twice-daily) should omit the second enoxaparin sodium dose to allow a sufficient delay before catheter placement or removal.

Anti-Xa levels are still detectable at these time points, and these delays are not a guarantee that neuraxial hematoma will be avoided.

Likewise, consider not using enoxaparin sodium until at least 4 hours after the spinal/epidural puncture or after the catheter has been removed. The delay must be based on a benefit-risk assessment considering both the risk for thrombosis and the risk for bleeding in the context of the procedure and patient risk factors.

4.3 Contraindications

Enoxaparin sodium is contraindicated in patients with:

- Hypersensitivity to enoxaparin sodium, heparin or its derivatives, including other low molecular weight heparins (LMWH) or to any of the excipients listed in section 6.1;
- History of immune mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) within the past 100 days or in the presence of circulating antibodies (see also section 4.4);
- Active clinically significant bleeding and conditions with a high risk of haemorrhage, including recent haemorrhagic stroke, gastrointestinal ulcer, presence of malignant neoplasm at high risk of bleeding, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities;
- Spinal or epidural anaesthesia or loco-regional anaesthesia when enoxaparin sodium is used for treatment in the previous 24 hours (see section 4.4).

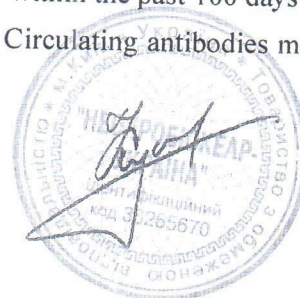
4.4 Special warnings and precautions for use

- General

Enoxaparin sodium cannot be used interchangeably (unit for unit) with other LMWHs. These medicinal products differ in their manufacturing process, molecular weights, specific anti-Xa and anti- IIa activities, units, dosage and clinical efficacy and safety. This results in differences in pharmacokinetics and associated biological activities (e.g. anti-thrombin activity, and platelet interactions). Special attention and compliance with the instructions for use specific to each proprietary medicinal product are therefore required.

- History of HIT (>100 days)

Use of enoxaparin sodium in patients with a history of immune mediated HIT within the past 100 days or in the presence of circulating antibodies is contraindicated (see section 4.3). Circulating antibodies may persist several years.



Enoxaparin sodium is to be used with extreme caution in patients with a history (>100 days) of heparin-induced thrombocytopenia without circulating antibodies. The decision to use enoxaparin sodium in such a case must be made only after a careful benefit risk assessment and after non-heparin alternative treatments are considered (e.g. danaparoid sodium or lepirudin).

- Monitoring of platelet counts

The risk of antibody-mediated HIT also exists with LMWHs. Should thrombocytopenia occur, it usually appears between the 5 and the 21 day following the beginning of enoxaparin sodium treatment.

The risk of HIT is higher in postoperative patients and mainly after cardiac surgery and in patients with cancer.

Therefore, it is recommended that the platelet counts be measured before the initiation of therapy with enoxaparin sodium and then regularly thereafter during the treatment.

If there are clinical symptoms suggestive of HIT (any new episode of arterial and/or venous thromboembolism, any painful skin lesion at the injection site, any allergic or anaphylactoid reactions on treatment), platelet count should be measured. Patients must be aware that these symptoms may occur and if so, that they should inform their primary care physician.

In practice, if a confirmed significant decrease of the platelet count is observed (30 to 50 % of the initial value), enoxaparin sodium treatment must be immediately discontinued and the patient switched to another non-heparin anticoagulant alternative treatment.

- Haemorrhage

As with other anticoagulants, bleeding may occur at any site. If bleeding occurs, the origin of the haemorrhage should be investigated and appropriate treatment instituted.

Enoxaparin sodium, as with any other anticoagulant therapy, should be used with caution in conditions with increased potential for bleeding, such as:

- impaired haemostasis,
- history of peptic ulcer,
- recent ischemic stroke,
- severe arterial hypertension,
- recent diabetic retinopathy,
- neuro- or ophthalmologic surgery,
- concomitant use of medications affecting haemostasis (see section 4.5).

- Laboratory tests

At doses used for prophylaxis of venous thromboembolism, enoxaparin sodium does not influence bleeding time and global blood coagulation tests significantly, nor does it affect platelet aggregation or binding of fibrinogen to platelets.



At higher doses, increases in activated partial thromboplastin time (aPTT), and activated clotting time (ACT) may occur. Increases in aPTT and ACT are not linearly correlated with increasing enoxaparin sodium antithrombotic activity and therefore are unsuitable and unreliable for monitoring enoxaparin sodium activity.

- *Spinal/Epidural anaesthesia or lumbar puncture*

Spinal/epidural anaesthesia or lumbar puncture must not be performed within 24 hours of administration of enoxaparin sodium at therapeutic doses (see also section 4.3).

There have been cases of neuraxial haematomas reported with the concurrent use of enoxaparin sodium and spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture procedures resulting in long term or permanent paralysis. These events are rare with enoxaparin sodium dosage regimens 4,000 IU (40 mg) once daily or lower. The risk of these events is higher with the use of post-operative indwelling epidural catheters, with the concomitant use of additional drugs affecting haemostasis such as Non- Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), with traumatic or repeated epidural or spinal puncture, or in patients with a history of spinal surgery or spinal deformity.

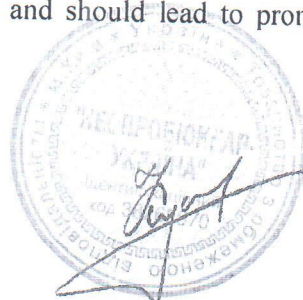
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of enoxaparin sodium and epidural or spinal anaesthesia/analgesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of enoxaparin sodium (see section 5.2). Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of enoxaparin sodium is low; however, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known. For patients with creatinine clearance [15-30 mL/minute], additional considerations are necessary because elimination of enoxaparin sodium is more prolonged (see section 4.2).

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural or spinal anaesthesia/analgesia or lumbar puncture, frequent monitoring must be exercised to detect any signs and symptoms of neurological impairment such as midline back pain, sensory and motor deficits (numbness or weakness in lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Instruct patients to report immediately if they experience any of the above signs or symptoms. If signs or symptoms of spinal hematoma are suspected, initiate urgent diagnosis and treatment including consideration for spinal cord decompression even though such treatment may not prevent or reverse neurological sequelae.

- *Skin necrosis / cutaneous vasculitis*

Skin necrosis and cutaneous vasculitis have been reported with LMWHs and should lead to prompt treatment discontinuation.

- *Percutaneous coronary revascularization procedures*



To minimize the risk of bleeding following the vascular instrumentation during the treatment of unstable angina, NSTEMI and acute STEMI, adhere precisely to the intervals recommended between enoxaparin sodium injection doses. It is important to achieve haemostasis at the puncture site after PCI. In case a closure device is used, the sheath can be removed immediately. If a manual compression method is used, sheath should be removed 6 hours after the last IV/SC enoxaparin sodium injection. If the treatment with enoxaparin sodium is to be continued, the next scheduled dose should be given no sooner than 6 to 8 hours after sheath removal. The site of the procedure should be observed for signs of bleeding or hematoma formation.

- *Acute infective endocarditis*

Use of heparin is usually not recommended in patients with acute infective endocarditis due to the risk of cerebral haemorrhage. If such use is considered absolutely necessary, the decision must be made only after a careful individual benefit risk assessment.

- *Mechanical prosthetic heart valves*

The use of enoxaparin sodium has not been adequately studied for thromboprophylaxis in patients with mechanical prosthetic heart valves. Isolated cases of prosthetic heart valve thrombosis have been reported in patients with mechanical prosthetic heart valves who have received enoxaparin sodium for thromboprophylaxis. Confounding factors, including underlying disease and insufficient clinical data, limit the evaluation of these cases. Some of these cases were pregnant women in whom thrombosis led to maternal and foetal death.

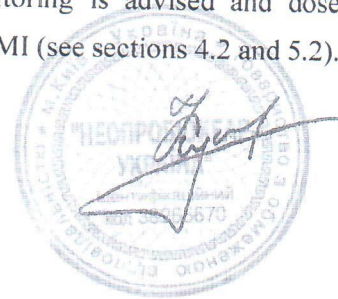
- *Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves*

The use of enoxaparin sodium for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately studied. In a clinical study of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves given enoxaparin sodium (100 IU/kg (1 mg/kg) twice daily) to reduce the risk of thromboembolism, 2 of 8 women developed clots resulting in blockage of the valve and leading to maternal and foetal death. There have been isolated post-marketing reports of valve thrombosis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves while receiving enoxaparin sodium for thromboprophylaxis. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism.

- *Elderly*

No increased bleeding tendency is observed in the elderly with the prophylactic dosage ranges. Elderly patients (especially patients eighty years of age and older) may be at an increased risk for bleeding complications with the therapeutic dosage ranges. Careful clinical monitoring is advised and dose reduction might be considered in patients older than 75 years treated for STEMI (see sections 4.2 and 5.2).

- *Renal impairment*



In patients with renal impairment, there is an increase in exposure of enoxaparin sodium which increases the risk of bleeding. In these patients, careful clinical monitoring is advised, and biological monitoring by anti-Xa activity measurement might be considered (see sections 4.2 and 5.2). Enoxaparin sodium is not recommended for patients with end stage renal disease (creatinine clearance <15 mL/min) due to lack of data in this population outside the prevention of thrombus formation in extracorporeal circulation during haemodialysis.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15-30 mL/min), since exposure of enoxaparin sodium is significantly increased, a dosage adjustment is recommended for therapeutic and prophylactic dosage ranges (see section 4.2).

No dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50 mL/min) and mild (creatinine clearance 50-80 mL/min) renal impairment.

- *Hepatic impairment*

Enoxaparin sodium should be used with caution in patients with hepatic impairment due to an increased potential for bleeding. Dose adjustment based on monitoring of anti-Xa levels is unreliable in patients with liver cirrhosis and not recommended (see section 5.2).

- *Low weight*

An increase in exposure of enoxaparin sodium with prophylactic dosages (non-weight adjusted) has been observed in low-weight women (<45 kg) and low-weight men (<57 kg), which may lead to a higher risk of bleeding. Therefore, careful clinical monitoring is advised in these patients (see section 5.2).

- *Obese Patients*

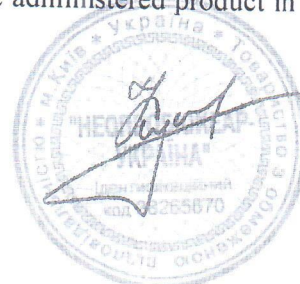
Obese patients are at higher risk for thromboembolism. The safety and efficacy of prophylactic doses in obese patients (BMI >30 kg/m²) has not been fully determined and there is no consensus for dose adjustment. These patients should be observed carefully for signs and symptoms of thromboembolism.

- *Hyperkalaemia*

Heparins can suppress adrenal secretion of aldosterone leading to hyperkalaemia (see section 4.8), particularly in patients such as those with diabetes mellitus, chronic renal failure, pre-existing metabolic acidosis, taking medicinal products known to increase potassium (see section 4.5). Plasma potassium should be monitored regularly especially in patients at risk.

- *Traceability*

LMWHs are biological medicinal products. In order to improve the LMWH traceability, it is recommended that health care professionals record the trade name and batch number of the administered product in the patient file.



- *Sodium*

For patients receiving doses higher than 210 mg/day, this medicine contains more than 24 mg sodium in each dose. This is equivalent to 1.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use not recommended:

- *Medicinal products affecting haemostasis (see section 4.4)*

It is recommended that some agents which affect haemostasis should be discontinued prior to enoxaparin sodium therapy unless strictly indicated. If the combination is indicated, enoxaparin sodium should be used with careful clinical and laboratory monitoring when appropriate. These agents include medicinal products such as:

- Systemic salicylates, acetylsalicylic acid at anti-inflammatory doses, and NSAIDs including ketorolac,
- Other thrombolytics (e.g. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) and anticoagulants (see section 4.2).

Concomitant use with caution:

The following medicinal products may be administered with caution concomitantly with enoxaparin sodium:

- *Other medicinal products affecting haemostasis such as:*
 - Platelet aggregation inhibitors including acetylsalicylic acid used at antiaggregant dose (cardioprotection), clopidogrel, ticlopidine, and glycoprotein IIb/IIIa antagonists indicated in acute coronary syndrome due to the risk of bleeding,
 - Dextran 40,
 - Systemic glucocorticoids.

- *Medicinal products increasing potassium levels:*

Medicinal products that increase serum potassium levels may be administered concurrently with enoxaparin sodium under careful clinical and laboratory monitoring (see sections 4.4 and 4.8).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

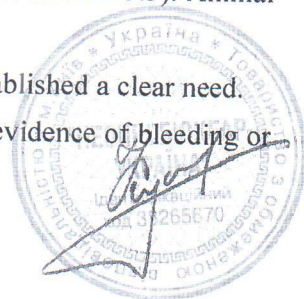
Pregnancy

In humans, there is no evidence that enoxaparin crosses the placental barrier during the second and third trimester of pregnancy. There is no information available concerning the first trimester.

Animal studies have not shown any evidence of foetotoxicity or teratogenicity (see section 5.3). Animal data have shown that enoxaparin passage through the placenta is minimal.

Enoxaparin sodium should be used during pregnancy only if the physician has established a clear need.

Pregnant women receiving enoxaparin sodium should be carefully monitored for evidence of bleeding or



excessive anticoagulation and should be warned of the haemorrhagic risk. Overall, the data suggest that there is no evidence for an increased risk of haemorrhage, thrombocytopenia or osteoporosis with respect to the risk observed in non-pregnant women, other than that observed in pregnant women with prosthetic heart valves (see section 4.4).

If an epidural anaesthesia is planned, it is recommended to withdraw enoxaparin sodium treatment before (see section 4.4).

Breastfeeding

It is not known whether unchanged enoxaparin is excreted in human breast milk. In lactating rats, the passage of enoxaparin or its metabolites in milk is very low. The oral absorption of enoxaparin sodium is unlikely. Enoxaparin sodium injection can be used during breastfeeding.

Fertility

There are no clinical data for enoxaparin sodium in fertility. Animal studies did not show any effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

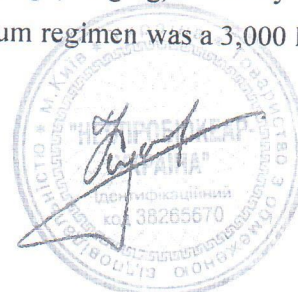
Enoxaparin sodium has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Enoxaparin sodium has been evaluated in more than 15,000 patients who received enoxaparin sodium in clinical trials. These included 1,776 for prophylaxis of deep vein thrombosis following orthopaedic or abdominal surgery in patients at risk for thromboembolic complications, 1,169 for prophylaxis of deep vein thrombosis in acutely ill medical patients with severely restricted mobility, 559 for treatment of DVT with or without PE, 1,578 for treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction and 10,176 for treatment of acute STEMI.

Enoxaparin sodium regimen administered during these clinical trials varies depending on indications. The enoxaparin sodium dose was 4,000 IU (40 mg) SC once daily for prophylaxis of deep vein thrombosis following surgery or in acutely ill medical patients with severely restricted mobility. In treatment of DVT with or without PE, patients receiving enoxaparin sodium were treated with either a 100 IU/kg (1 mg/kg) SC dose every 12 hours or a 150 IU/kg (1.5 mg/kg) SC dose once a day. In the clinical studies for treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, doses were 100 IU/kg (1 mg/kg) SC every 12 hours, and in the clinical study for treatment of acute STEMI enoxaparin sodium regimen was a 3,000 IU (30 mg) IV bolus followed by 100 IU/kg (1 mg/kg) SC every 12 hours.



In clinical studies, haemorrhages, thrombocytopenia and thrombocytosis were the most commonly reported reactions (see section 4.4 and 'Description of selected adverse reactions' below).

Tabulated summary list of adverse reactions

Other adverse reactions observed in clinical studies and reported in post-marketing experience (* indicates reactions from post-marketing experience) are detailed below.

Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); and very rare ($< 1/10,000$) or not known (cannot be estimated from available data). Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and the lymphatic system disorders

- Common: Haemorrhage, haemorrhagic anaemia*, thrombocytopenia, thrombocytosis
- Rare: Eosinophilia*, cases of immuno-allergic thrombocytopenia with thrombosis; in some of them thrombosis was complicated by organ infarction or limb ischaemia (see section 4.4).

Immune system disorders

- Common: Allergic reaction
- Rare: Anaphylactic/Anaphylactoid reactions including shock*

Nervous system disorders

- Common: Headache*

Vascular disorders

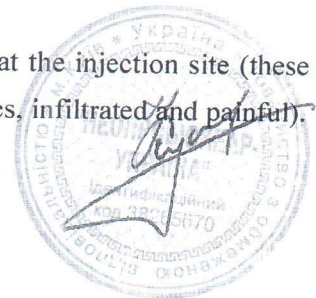
- Rare: Spinal haematoma* (or neuraxial haematoma). These reactions have resulted in varying degrees of neurologic injuries including long-term or permanent paralysis (see section 4.4).

Hepato-biliary disorders

- Very common: Hepatic enzyme increases (mainly transaminases > 3 times the upper limit of normality)
- Uncommon: Hepatocellular liver injury *
- Rare: Cholestatic liver injury*

Skin and subcutaneous tissue disorders

- Common: Urticaria, pruritus, erythema
- Uncommon: Bullous dermatitis
- Rare: Alopecia*, cutaneous vasculitis*, skin necrosis* usually occurring at the injection site (these phenomena have been usually preceded by purpura or erythematous plaques, infiltrated and painful).



Injection site nodules* (inflammatory nodules, which were not cystic enclosure of enoxaparin).
 - They resolve after a few days and should not cause treatment discontinuation.

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

- Rare: Osteoporosis* following long term therapy (greater than 3 months)

General disorders and administration site conditions

- Common: Injection site haematoma, injection site pain, other injection site reaction (such as oedema, haemorrhage, hypersensitivity, inflammation, mass, pain, or reaction)
- Uncommon: Local irritation, skin necrosis at injection site

Investigations

- Rare: Hyperkalaemia* (see sections 4.4 and 4.5).

Description of selected adverse reactions

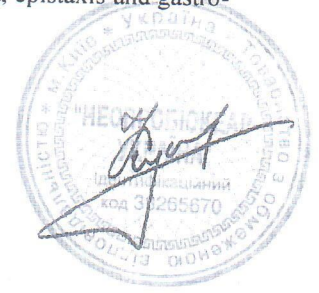
Haemorrhages

These included major haemorrhages, reported at most in 4.2 % of the patients (surgical patients). Some of these cases have been fatal. In surgical patients, haemorrhage complications were considered major: (1) if the haemorrhage caused a significant clinical event, or (2) if accompanied by haemoglobin decrease ≥ 2 g/dL or transfusion of 2 or more units of blood products. Retroperitoneal and intracranial haemorrhages were always considered major.

As with other anticoagulants, haemorrhage may occur in the presence of associated risk factors such as: organic lesions liable to bleed, invasive procedures or the concomitant use of medications affecting haemostasis (see sections 4.4 and 4.5).

System Organ Class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave MI	Treatment in patients with acute STEMI
Blood and lymphatic system disorders	Very common: Haemorrhage* Rare: Retroperitoneal haemorrhage	Common: Haemorrhage*	Very common: Haemorrhage* Uncommon: Intracranial haemorrhage, Retroperitoneal haemorrhage	Common: Haemorrhage* Rare: Retroperitoneal haemorrhage	Common: Haemorrhage* Uncommon: Intracranial haemorrhage, Retroperitoneal haemorrhage

*: such as haematoma, ecchymosis other than at injection site, wound haematoma, haema turia, epistaxis and gastrointestinal haemorrhage.



Thrombocytopenia and thrombocytosis

System Organ Class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave MI	Treatment in patients with acute STEMI
Blood and lymphatic system disorders	Very common : Thrombocytosis^a Common: Thrombocytopenia	Uncommon: Thrombocytopenia	Very common : Thrombocytosis^a Common: Thrombocytopenia	Uncommon: Thrombocytopenia	Common: Thrombocytosis^a Thrombocytopenia Very rare: Immuno-allergic thrombocytopenia^a

^a: Platelet increased >400 G/L

Paediatric population

The safety and efficacy of enoxaparin sodium in children have not been established (see section 4.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

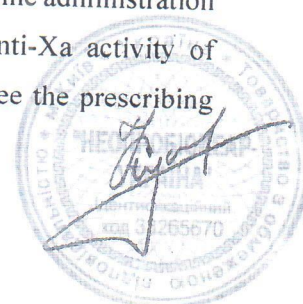
4.9 Overdose

Signs and symptoms

Accidental overdose with enoxaparin sodium after IV, extracorporeal or SC administration may lead to haemorrhagic complications. Following oral administration of even large doses, it is unlikely that enoxaparin sodium will be absorbed.

Management

The anticoagulant effects can be largely neutralized by the slow IV injection of protamine. The dose of protamine depends on the dose of enoxaparin sodium injected; 1 mg protamine neutralizes the anticoagulant effect of 100 IU (1 mg) of enoxaparin sodium, if enoxaparin sodium was administered in the previous 8 hours. An infusion of 0.5 mg protamine per 100 IU (1 mg) of enoxaparin sodium may be administered if enoxaparin sodium was administered greater than 8 hours previous to the protamine administration, or if it has been determined that a second dose of protamine is required. After 12 hours of the enoxaparin sodium injection, protamine administration may not be required. However, even with high doses of protamine, the anti-Xa activity of enoxaparin sodium is never completely neutralized (maximum about 60%) (see the prescribing



information for protamine salts).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agent, heparin group, ATC code: B01A B05

Pharmacodynamic effects

Enoxaparin is a LMWH with a mean molecular weight of approximately 4,500 daltons, in which the antithrombotic and anticoagulant activities of standard heparin have been dissociated. The drug substance is the sodium salt.

In the in vitro purified system, enoxaparin sodium has a high anti-Xa activity (approximately 100 IU/mg) and low anti-IIa or anti thrombin activity (approximately 28 IU/mg), with a ratio of 3.6. These anticoagulant activities are mediated through anti-thrombin III (ATIII) resulting in anti-thrombotic activities in humans.

Beyond its anti-Xa/IIa activity, further antithrombotic and anti-inflammatory properties of enoxaparin have been identified in healthy subjects and patients as well as in non-clinical models. These include ATIII-dependent inhibition of other coagulation factors like factor VIIa, induction of endogenous Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) release as well as a reduced release of von Willebrand factor (vWF) from the vascular endothelium into the blood circulation. These factors are known to contribute to the overall antithrombotic effect of enoxaparin sodium.

When used as prophylactic treatment, enoxaparin sodium does not significantly affect the aPTT. When used as curative treatment, aPTT can be prolonged by 1.5-2.2 times the control time at peak activity.

Clinical efficacy and safety

Prevention of venous thromboembolic disease associated with surgery

Extended prophylaxis of VTE following orthopaedic surgery

In a double blind study of extended prophylaxis for patients undergoing hip replacement surgery, 179 patients with no venous thromboembolic disease initially treated, while hospitalized, with enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) SC, were randomized to a post-discharge regimen of either enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) (n=90) once a day SC or to placebo (n=89) for 3 weeks. The incidence of DVT during extended prophylaxis was significantly lower for enoxaparin sodium compared to placebo, no PE was reported. No major bleeding occurred.

The efficacy data are provided in the table below.



	Enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) once a day SC n (%)	Placebo once a day SC n (%)
All Treated Extended Prophylaxis Patients	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6.6)	18 (20.2)
Total DVT (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
Proximal DVT (%)	5 (5.6) #	7 (8.8)
*p value versus placebo =0.008		
#p value versus placebo =0.537		

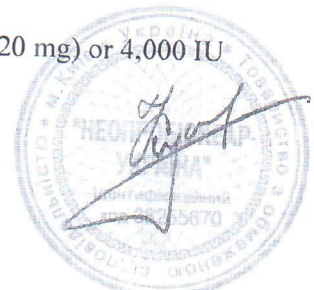
In a second double-blind study, 262 patients without VTE disease and undergoing hip replacement surgery initially treated, while hospitalized, with enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) SC were randomized to a post-discharge regimen of either enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) (n=131) once a day SC or to placebo (n=131) for 3 weeks. Similar to the first study the incidence of VTE during extended prophylaxis was significantly lower for enoxaparin sodium compared to placebo for both total VTE (enoxaparin sodium 21 [16%] versus placebo 45 [34.4%]; $p=0.001$) and proximal DVT (enoxaparin sodium 8 [6.1%] versus placebo 28 [21.4%]; $p<0.001$). No difference in major bleeding was found between the enoxaparin sodium and the placebo group.

Extended prophylaxis of DVT following cancer surgery

A double-blind, multicenter trial, compared a four-week and a one-week regimen of enoxaparin sodium prophylaxis in terms of safety and efficacy in 332 patients undergoing elective surgery for abdominal or pelvic cancer. Patients received enoxaparin sodium (4,000 IU (40 mg) SC) daily for 6 to 10 days and were then randomly assigned to receive either enoxaparin sodium or placebo for another 21 days. Bilateral venography was performed between days 25 and 31, or sooner if symptoms of venous thromboembolism occurred. The patients were followed for three months. Enoxaparin sodium prophylaxis for four weeks after surgery for abdominal or pelvic cancer significantly reduced the incidence of venographically demonstrated thrombosis, as compared with enoxaparin sodium prophylaxis for one week. The rates of venous thromboembolism at the end of the double-blind phase were 12.0 % (n=20) in the placebo group and 4.8% (n=8) in the enoxaparin sodium group; $p=0.02$. This difference persisted at three months [13.8% vs. 5.5% (n=23 vs 9), $p=0.01$]. There were no differences in the rates of bleeding or other complications during the double-blind or follow-up periods.

Prophylaxis of venous thromboembolic disease in medical patients with an acute illness expected to induce limitation of mobility

In a double blind multicenter, parallel group study, enoxaparin sodium 2,000 IU (20 mg) or 4,000 IU



(40 mg) once a day SC was compared to placebo in the prophylaxis of DVT in medical patients with severely restricted mobility during acute illness (defined as walking distance of <10 meters for ≤ 3 days). This study included patients with heart failure (NYHA Class III or IV); acute respiratory failure or complicated chronic respiratory insufficiency, and acute infection or acute rheumatic; if associated with at least one VTE risk factor (age ≥ 75 years, cancer, previous VTE, obesity, varicose veins, hormone therapy, and chronic heart or respiratory failure).

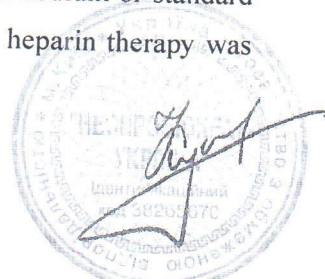
A total of 1,102 patients were enrolled in the study, and 1,073 patients were treated. Treatment continued for 6 to 14 days (median duration 7 days). When given at a dose of 4,000 IU (40 mg) once a day SC, enoxaparin sodium significantly reduced the incidence of VTE as compared to placebo. The efficacy data are provided in the table below.

	Enoxaparin sodium 2,000 IU (20 mg) once a day SC n (%)	Enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) once a day SC n (%)	Placebo n (%)
All Treated Medical Patients During Acute Illness	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15.0)	16 (5.5)*	43 (14.9)
Total DVT (%)	43 (15.0)	16 (5.5)	40 (13.9)
Proximal DVT (%)	13 (4.5)	5 (1.7)	14 (4.9)
VTE = Venous thromboembolic events which included DVT, PE, and death considered to be thromboembolic in origin			
* p value versus placebo = 0.0002			

At approximately 3 months following enrolment, the incidence of VTE remained significantly lower in the enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) treatment group versus the placebo treatment group. The occurrence of total and major bleeding were respectively 8.6% and 1.1% in the placebo group, 11.7% and 0.3% in the enoxaparin sodium 2,000 IU (20 mg) group and 12.6% and 1.7% in the enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) group.

Treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism

In a multicenter, parallel group study, 900 patients with acute lower extremity DVT with or without PE were randomized to an inpatient (hospital) treatment of either (i) enoxaparin sodium 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once a day SC, (ii) enoxaparin sodium 100 IU/kg (1 mg/kg) every 12 hours SC, or (iii) heparin IV bolus (5,000 IU) followed by a continuous infusion (administered to achieve an aPTT of 55 to 85 seconds). A total of 900 patients were randomized in the study and all patients were treated. All patients also received warfarin sodium (dose adjusted according to prothrombin time to achieve an INR of 2.0 to 3.0), commencing within 72 hours of initiation of enoxaparin sodium or standard heparin therapy, and continuing for 90 days. Enoxaparin sodium or standard heparin therapy was



administered for a minimum of 5 days and until the targeted warfarin sodium INR was achieved. Both enoxaparin sodium regimens were equivalent to standard heparin therapy in reducing the risk of recurrent venous thromboembolism (DVT and/or PE). The efficacy data are provided in the table below.

	Enoxaparin sodium 150 IU/kg (1.5mg/kg) once a day SC n (%)	Enoxaparin sodium 100 IU/kg (1 mg/kg) twice a day SC n (%)	Heparin aPTT Adjusted IV Therapy n (%)
All Treated DVT Patients with or without PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4.4)*	9 (2.9)*	12 (4.1)
DVT Only (%)	11 (3.7)	7 (2.2)	8 (2.8)
Proximal DVT (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
PE (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)
VTE = venous thromboembolic event (DVT and/or PE) *The 95% Confidence Intervals for the treatment differences for total VTE were: - enoxaparin sodium once a day versus heparin (-3.0 to 3.5) - enoxaparin sodium every 12 hours versus heparin (-4.2 to 1.7).			

Major bleeding were respectively 1.7% in the enoxaparin sodium 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once a day group, 1.3% in the enoxaparin sodium 100 IU/kg (1 mg/kg) twice a day group and 2.1% in the heparin group.

Treatment of unstable angina and non ST elevation myocardial infarction

In a large multicenter study, 3,171 patients enrolled at the acute phase of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction were randomized to receive in association with acetylsalicylic acid (100 to 325 mg once daily), either SC enoxaparin sodium 100 IU/kg (1 mg/kg) every 12 hours or IV unfractionated heparin adjusted based on aPTT. Patients had to be treated in hospital for a minimum of 2 days and a maximum of 8 days, until clinical stabilization, revascularization procedures or hospital discharge. The patients had to be followed up to 30 days. In comparison with heparin, enoxaparin sodium significantly reduced the combined incidence of angina pectoris, myocardial infarction and death, with a decrease of 19.8 to 16.6% (relative risk reduction of 16.2%) on day 14. This reduction in the combined incidence was maintained after 30 days (from 23.3 to 19.8%; relative risk reduction of 15%).

There were no significant differences in major haemorrhages, although a haemorrhage at the site of the SC injection was more frequent.

Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction



In a large multicenter study, 20,479 patients with STEMI eligible to receive fibrinolytic therapy were randomized to receive either enoxaparin sodium in a single 3,000 IU (30 mg) IV bolus plus a 100 IU/kg (1 mg/kg) SC dose followed by an SC injection of 100 IU/kg (1 mg/kg) every 12 hours or IV unfractionated heparin adjusted based on aPTT for 48 hours. All patients were also treated with acetylsalicylic acid for a minimum of 30 days. The enoxaparin sodium dosing strategy was adjusted for severe renally impaired patients and for the elderly of at least 75 years of age. The SC injections of enoxaparin sodium were given until hospital discharge or for a maximum of eight days (whichever came first).

4,716 patients underwent percutaneous coronary intervention receiving antithrombotic support with blinded study drug. Therefore, for patients on enoxaparin sodium, the PCI was to be performed on enoxaparin sodium (no switch) using the regimen established in previous studies i.e. no additional dosing, if last SC administration given less than 8 hours before balloon inflation, IV bolus of 30 IU/kg (0.3 mg/kg) enoxaparin sodium, if the last SC administration given more than 8 hours before balloon inflation.

Enoxaparin sodium compared to unfractionated heparin significantly decreased the incidence of the primary end point, a composite of death from any cause or myocardial re-infarction in the first 30 days after randomization [9.9 percent in the enoxaparin sodium group, as compared with 12.0 percent in the unfractionated heparin group] with a 17 percent relative risk reduction ($p < 0.001$).

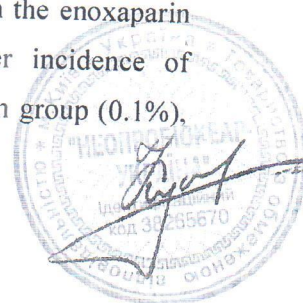
The treatment benefits of enoxaparin sodium, evident for a number of efficacy outcomes, emerged at 48 hours, at which time there was a 35 percent reduction in the relative risk of myocardial re-infarction, as compared with treatment with unfractionated heparin ($p < 0.001$).

The beneficial effect of enoxaparin sodium on the primary end point was consistent across key subgroups including age, gender, infarct location, history of diabetes, history of prior myocardial infarction, type of fibrinolytic administered, and time to treatment with study drug.

There was a significant treatment benefit of enoxaparin sodium, as compared with unfractionated heparin, in patients who underwent percutaneous coronary intervention within 30 days after randomization (23 percent reduction in relative risk) or who were treated medically (15 percent reduction in relative risk, $p = 0.27$ for interaction).

The rate of the 30 day composite endpoint of death, myocardial re-infarction or intracranial haemorrhage (a measure of net clinical benefit) was significantly lower ($p < 0.0001$) in the enoxaparin sodium group (10.1%) as compared to the heparin group (12.2%), representing a 17% relative risk reduction in favour of treatment with enoxaparin sodium.

The incidence of major bleeding at 30 days was significantly higher ($p < 0.0001$) in the enoxaparin sodium group (2.1%) versus the heparin group (1.4%). There was a higher incidence of gastrointestinal bleeding in the enoxaparin sodium group (0.5%) versus the heparin group (0.1%).



while the incidence of intracranial haemorrhage was similar in both groups (0.8% with enoxaparin sodium versus 0.7% with heparin).

The beneficial effect of enoxaparin sodium on the primary end point observed during the first 30 days was maintained over a 12 month follow-up period.

Hepatic impairment

Based on literature data the use of enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) in cirrhotic patients (Child-Pugh class B-C) appears to be safe and effective in preventing portal vein thrombosis. It should be noted that the literature studies may have limitations. Caution should be used in patients with hepatic impairment as these patients have an increased potential for bleeding (see section 4.4) and no formal dose finding studies have been performed in cirrhotic patients (Child Pugh class A, B nor C).

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics

The pharmacokinetic parameters of enoxaparin sodium have been studied primarily in terms of the time course of plasma anti-Xa activity and also by anti-IIa activity, at the recommended dosage ranges after single and repeated SC administration and after single IV administration. The quantitative determination of anti-Xa and anti-IIa pharmacokinetic activities was conducted by validated amidolytic methods.

Absorption

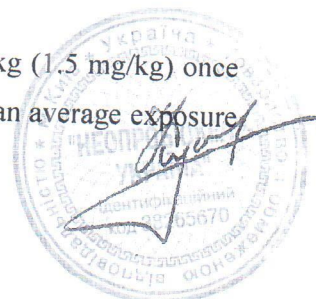
The absolute bioavailability of enoxaparin sodium after SC injection, based on anti-Xa activity, is close to 100%.

Different doses and formulations and dosing regimens can be used.

The mean maximum plasma anti-Xa activity level is observed 3 to 5 hours after SC injection and achieves approximately 0.2, 0.4, 1.0 and 1.3 anti-Xa IU/mL following single SC administration of 2,000 IU, 4,000 IU, 100 IU/kg and 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1.5 mg/kg) doses, respectively.

A 3,000 IU (30 mg) IV bolus immediately followed by a 100 IU/kg (1 mg/kg) SC every 12 hours provided initial maximum anti-Xa activity level of 1.16 IU/mL (n=16) and average exposure corresponding to 88% of steady-state levels. Steady-state is achieved on the second day of treatment.

After repeated SC administration of 4,000 IU (40 mg) once daily and 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once daily regimens in healthy volunteers, the steady-state is reached on day 2 with an average exposure



ratio about 15% higher than after a single dose. After repeated SC administration of the 100 IU/kg (1 mg/kg) twice daily regimen, the steady-state is reached from day 3 to 4 with mean exposure about 65% higher than after a single dose and mean maximum and trough anti-Xa activity levels of about 1.2 and 0.52 IU/mL, respectively.

Injection volume and dose concentration over the range 100-200 mg/mL does not affect pharmacokinetic parameters in healthy volunteers.

Enoxaparin sodium pharmacokinetics appears to be linear over the recommended dosage ranges. Intra-patient and inter-patient variability is low. Following repeated SC administration no accumulation takes place.

Plasma anti-IIa activity after SC administration is approximately ten-fold lower than anti-Xa activity. The mean maximum anti-IIa activity level is observed approximately 3 to 4 hours following SC injection and reaches 0.13 IU/mL and 0.19 IU/mL following repeated administration of 100 IU/kg (1 mg/kg) twice daily and 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once daily, respectively.

Distribution

The volume of distribution of enoxaparin sodium anti-Xa activity is about 4.3 litres and is close to the blood volume.

Biotransformation

Enoxaparin sodium is primarily metabolized in the liver by desulfation and/or depolymerization to lower molecular weight species with much reduced biological potency.

Elimination

Enoxaparin sodium is a low clearance drug with a mean anti-Xa plasma clearance of 0.74 L/h after a 150 IU/kg (1.5 mg/kg) 6-hour IV infusion.

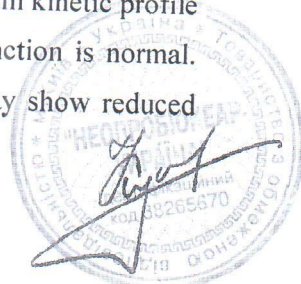
Elimination appears monophasic with a half-life of about 5 hours after a single SC dose to about 7 hours after repeated dosing.

Renal clearance of active fragments represents about 10% of the administered dose and total renal excretion of active and non-active fragments 40% of the dose.

Special populations

Elderly

Based on the results of a population pharmacokinetic analysis, the enoxaparin sodium kinetic profile is not different in elderly subjects compared to younger subjects when renal function is normal. However, since renal function is known to decline with age, elderly patients may show reduced



elimination of enoxaparin sodium (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

In a study conducted in patients with advanced cirrhosis treated with enoxaparin sodium 4,000 IU (40 mg) once daily, a decrease in maximum anti-Xa activity was associated with an increase in the severity of hepatic impairment (assessed by Child-Pugh categories). This decrease was mainly attributed to a decrease in ATIII level secondary to a reduced synthesis of ATIII in patients with hepatic impairment.

Renal impairment

A linear relationship between anti-Xa plasma clearance and creatinine clearance at steady-state has been observed, which indicates decreased clearance of enoxaparin sodium in patients with reduced renal function. Anti-Xa exposure represented by AUC, at steady-state, is marginally increased in mild (creatinine clearance 50-80 mL/min) and moderate (creatinine clearance 30-50 mL/min) renal impairment after repeated SC 4,000 IU (40 mg) once daily doses. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), the AUC at steady state is significantly increased on average by 65% after repeated SC 4,000 IU (40 mg) once daily doses (see sections 4.2 and 4.4).

Haemodialysis

Enoxaparin sodium pharmacokinetics appeared similar than control population, after a single 25 IU, 50 IU or 100 IU/kg (0.25, 0.50 or 1.0 mg/kg) IV dose however, AUC was two-fold higher than control.

Weight

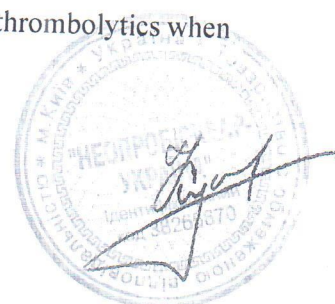
After repeated SC 150 IU/kg (1.5 mg/kg) once daily dosing, mean AUC of anti-Xa activity is marginally higher at steady state in obese healthy volunteers (BMI 30-48 kg/m²) compared to non-obese control subjects, while maximum plasma anti-Xa activity level is not increased. There is a lower weight-adjusted clearance in obese subjects with SC dosing.

When non-weight adjusted dosing was administered, it was found after a single-SC 4,000 IU (40 mg) dose, that anti-Xa exposure is 52% higher in low-weight women (<45 kg) and 27% higher in low-weight men (<57 kg) when compared to normal weight control subjects (see section 4.4).

Pharmacokinetic interactions

No pharmacokinetic interactions were observed between enoxaparin sodium and thrombolytics when administered concomitantly.

5.3 Preclinical safety data



54

Besides the anticoagulant effects of enoxaparin sodium, there was no evidence of adverse effects at 15 mg/kg/day in the 13-week SC toxicity studies both in rats and dogs and at 10 mg/kg/day in the 26-week SC and IV toxicity studies both in rats, and monkeys.

Enoxaparin sodium has shown no mutagenic activity based on in vitro tests, including the Ames test, mouse lymphoma cell forward mutation test, and no clastogenic activity based on an in vitro human lymphocyte chromosomal aberration test, and the in vivo rat bone marrow chromosomal aberration test.

Studies conducted in pregnant rats and rabbits at SC doses of enoxaparin sodium up to 30 mg/kg/day did not reveal any evidence of teratogenic effects or foetotoxicity. Enoxaparin sodium was found to have no effect on fertility or reproductive performance of male and female rats at SC doses up to 20 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Water for injections

6.2 Incompatibilities

SC injection

Do not mix with other products.

IV (Bolus) Injection (for acute STEMI indication only):

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 4.2.

6.3 Shelf life

Prefilled syringes

2 years

Diluted solution

Diluted solution should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25° C.

Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container



Enoxaparin sodium injection 2,000 IU (20 mg)/0.2 mL, 4,000 IU (40 mg)/0.4 mL: Solution for injection in pre-filled syringes (type I glass) fitted with rubber stopper (chlorobutyl and bromobutyl) and injection needle (with automatic safety system ERISTM or PREVENTISTM or without an automatic safety system).

Supplied in packs of 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 pre-filled syringes, and in multi-packs of 9 x 10, 100 x 10 and 200 x 10 pre-filled syringes.

Enoxaparin sodium injection 6,000 IU (60 mg)/0.6 mL, 8,000 IU (80 mg)/0.8 mL, 10,000 IU (100 mg)/1.0 mL: Solution for injection in graduated pre-filled syringes (type I glass) fitted with rubber stopper (chlorobutyl and bromobutyl) and injection needle (with automatic safety system ERISTM or PREVENTISTM or without an automatic safety system).

Supplied in packs of 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 pre-filled syringes and in multi-packs of 3 x 10 and 9 x 10 pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Pre-filled syringes are ready for immediate use. For method of administration see section 4.2.
Use only clear, colourless to yellowish solutions.

Pre-filled syringes are supplied with or without an automatic safety system. The instructions for use are presented in the package leaflet.

Each syringe is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Company: Hebei Changshan Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd.

Address: No.71, Menglong Street, South District of Zhengding High-tech Industrial Development Zone, Zhengding Area of China (Hebei) Pilot Free Trade Zone

Telephone: +86 311 8919 0165 Fax: +86 311 8919 0160 E-mail: info@hbcsbio.com

