

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «25» сентября 2024 г.  
№ N079607

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Энокс 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для инъекций

Энокс 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для инъекций

Энокс 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, раствор для инъекций

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1 Общее описание**

Эноксапарин натрия

#### **2.2 Качественный и количественный состав**

Один шприц содержит

*активное вещество* – эноксапарин натрия 40 мг (для дозировки 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл), 60 мг (для дозировки 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл), 80 мг (для дозировки 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл).

Эноксапарин натрия получают путем щелочной деполимеризации бензилового эфира гепарина, полученного из слизистой оболочки свиного кишечника.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций в однодозовых предварительно заполненных шприцах.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1 Показания к применению**

Энокс применяется у взрослых в следующих случаях:

- профилактика венозных тромбозных состояний при хирургических вмешательствах у пациентов с умеренным или высоким риском, в частности, перенесших ортопедическую или общехирургическую операцию, включая операцию по поводу онкологического заболевания
- профилактика венозных тромбозных состояний у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями, такими как, острая сердечная недостаточность, острая

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

дыхательная недостаточность, тяжелые инфекционные или ревматические заболевания, ограничение подвижности при повышенном риске венозной тромбоэмболии

- профилактика тромбообразования при искусственном кровообращении во время гемодиализа

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), кроме случаев ТЭЛА, для которой требуется тромболитическая терапия или хирургическое вмешательство

*При остром коронарном синдроме:*

- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты.

- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, в том числе у пациентов, которые подлежат медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

## **4.2 Режим дозирования и способ применения**

### **Режим дозирования**

*Профилактика венозных тромбоэмболических заболеваний при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного или высокого риска*

- У пациентов с умеренным риском тромбоэмболии рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 2 000 МЕ (20 мг) один раз в сутки подкожно. Доказана эффективность и безопасность дооперационного начала (за 2 часа до хирургического вмешательства) терапии эноксапарином натрия 2 000 МЕ (20 мг) при хирургических вмешательствах умеренного риска.

- У пациентов с умеренным риском лечение эноксапарином натрия следует продолжать в течение минимум 7-10 дней независимо от статуса выздоровления (двигательной функции). Профилактику необходимо продолжать до тех пор, пока у пациента сохраняется значительное ограничение двигательной активности.

- У пациентов с высоким риском развития тромбоэмболии рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4 000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки подкожно, которую предпочтительно ввести за 12 часов до хирургического вмешательства. В случае необходимости начала дооперационного профилактического лечения эноксапарином натрия раньше, чем за 12 часов до операции (например, пациент с высоким риском, ожидающий отсроченной ортопедической операции), последняя инъекция должна быть введена не позднее, чем за 12 часов до операции и инъекции возобновляются через 12 часов после операции.

- Для пациентов, перенесших обширную ортопедическую операцию, рекомендована продленная тромбопрофилактика до 5 недель.

- Для пациентов с высоким риском развития венозной тромбоэмболии, перенесших операцию на органах брюшной полости или органах таза по поводу злокачественного новообразования, рекомендована продленная профилактика тромбозов до 4 недель.

*Профилактика венозных тромбоэмболических заболеваний у терапевтических пациентов*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4 000 МЕ (40 мг), вводится 1 раз в сутки путем подкожной инъекции.

Лечение эноксапарином натрия применяется не менее 6-14 дней независимо от статуса выздоровления (двигательной функции). На данный момент нет данных о пользе профилактической терапии продолжительностью более 14 дней.

*Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)*

Эноксапарин натрия вводится подкожно один раз в сутки в дозе 150 МЕ/кг (1.5 мг/кг) или два раза в сутки в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг).

Режим должен подбирать врач на основании индивидуальной оценки, включая оценку риска тромбоэмболических осложнений и риска кровотечения. Пациентам без осложнений с низким риском рецидива венозной тромбоэмболии следует применять дозу 150 МЕ/кг (1.5 мг/кг) один раз в сутки. Всем другим пациентам, таким как: пациенты с ожирением, с симптоматической ТЭЛА, злокачественным новообразованием, рецидивирующей венозной тромбоэмболией или проксимальным тромбозом (тромбозом подвздошной вены) следует применять дозу 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки.

Продолжительность лечения не должна превышать 10 дней. При необходимости следует начать пероральную антикоагулянтную терапию (см. «Переход от эноксапарина натрия к пероральным антикоагулянтам» в конце раздела 4.2).

*Профилактика тромбообразования во время гемодиализа*

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

У гемодиализных пациентов с высоким риском развития кровотечения доза должна быть снижена до 50 МЕ/кг (0.5 мг/кг) (двойной сосудистый доступ) либо 75 МЕ/кг (0.75 мг/кг) (однососудистый доступ).

Во время гемодиализа эноксапарин натрия вводят в артериальный участок диализного шунта в начале сеанса диализа. Обычно эта доза эффективна для сеансов гемодиализа длительностью 4 часа. Однако при выявлении фибриновых колец, например, после более продолжительного сеанса, можно ввести дополнительную дозу 50-100 МЕ/кг (0.5-1 мг/кг).

Данные о пациентах, применявших эноксапарин натрия для профилактики или лечения и во время сеансов гемодиализа, отсутствуют.

*Острый коронарный синдром: лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST*

Для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST рекомендуемая доза составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг) эноксапарина подкожно два раза в сутки с 12-ти часовым интервалом в комбинации с антитромбоцитарной терапией. Лечение следует поддерживать в течение минимум 2 суток и продолжать до клинической стабилизации. Средняя продолжительность лечения составляет от 2 до 8 дней.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Всем пациентам без противопоказаний рекомендуется начать лечение ацетилсалициловой кислотой в начальной пероральной нагрузочной дозе 150-300 мг (у пациентов, ранее не получавших ацетилсалициловую кислоту) и поддерживающей дозе 75-325 мг в день долгосрочно, независимо от стратегии лечения.

Для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуемая доза эноксапарина натрия представляет собой однократную внутривенную (IV) болюсную дозу 3 000 МЕ (30 мг) в сочетании с подкожной дозой 100 МЕ/кг (1 мг/кг) с последующим введением 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов (максимум 10 000 МЕ (100 мг) для каждой из первых двух подкожных доз). При отсутствии противопоказаний необходимо одновременно применять надлежащую антитромбоцитарную терапию в виде пероральной ацетилсалициловой кислоты (75 мг-325 мг один раз в сутки). Рекомендуемая продолжительность лечения - 8 дней или до выписки пациента из стационара при госпитализации менее 8 дней. При одновременном применении с тромболитиком (фибриноспецифическим или нефбриноспецифическим) эноксапарин натрия следует вводить между 15 минутами до и 30 минутами после начала фибринолитической терапии.

- Информацию о дозировке препарата у пациентов старше 75 лет см. в разделе «Особые группы пациентов».

- Пациенты с чрескожным коронарным вмешательством:

- если последняя подкожная инъекция эноксапарина была введена менее чем за 8 часов до ангиопластики, дополнительная инъекция не требуется,

- если с момента последней подкожной инъекции до ангиопластики прошло более 8 часов, необходимо внутривенное болюсное введение 30 МЕ/кг (0.3 мг/кг) эноксапарина натрия.

### **Особые группы пациентов**

#### *Дети*

Безопасность и эффективность эноксапарина натрия у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

#### *Пациенты пожилого возраста*

По всем показаниям, кроме инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, нет необходимости в уменьшении дозы у пациентов пожилого возраста при условии, что функция почек не нарушена (см. раздел 4.4).

Для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов пожилого возраста старше 75 лет не следует вводить начальную внутривенную болюсную инъекцию. Начальная доза 75 МЕ/кг (0.75 мг/кг) должна вводиться подкожно каждые 12 часов (максимум 7500 МЕ (75 мг) только для первых двух подкожных доз, затем подкожно вводят 75 МЕ/кг (0.75 мг/кг) для оставшихся доз). Рекомендуемую дозировку для пациентов пожилого возраста с нарушенной функцией почек, см. ниже «почечная недостаточность» (см. раздел 4.4).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Имеются ограниченные данные о пациентах с печеночной недостаточностью (см. разделы 5.1 и 5.2), и у данных пациентов следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

*Пациенты с почечной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2)*

*Тяжелая почечная недостаточность*

Эноксапарин натрия не рекомендуется применять пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) из-за отсутствия данных в этой популяции, за исключением профилактики тромбообразования при экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

**Таблица дозирования препарата для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-30 мл/мин):**

Показания	Режим дозирования
Профилактика венозного тромбоемболического заболевания	2 000 МЕ (20 мг) подкожно один раз в сутки
Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоемболии лёгочной артерии	100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно один раз в сутки
Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST	100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно один раз в сутки
Лечение острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (пациенты в возрасте до 75 лет)	1 x 3 000 МЕ (30 мг) внутривенная болюсная инъекция плюс 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно и затем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно каждые 24 часа
Лечение острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (пациенты старше 75 лет)	Без внутривенного болюса 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно и затем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно каждые 24 часа

Рекомендуемый режим дозирования не относится к случаям гемодиализа.

*Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести*

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется, но рекомендуется тщательный клинический мониторинг.

### **Способ применения**

Препарат не следует вводить внутримышечно.

Для профилактики венозной тромбоемболии после хирургической операции, лечения ТГВ и ТЭЛА, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST эноксапарин натрия следует вводить подкожно.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

– при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует начать с одной внутривенной болюсной инъекции, после которой сразу выполняют подкожную инъекцию

- для предотвращения тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа препарат вводится через артериальную линию диализного контура.

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов для незамедлительного использования.

- *Внутривенная (болюсная) инъекция (только для показания при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST):*

При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует начать с одной внутривенной болюсной инъекции, после которой сразу выполняют подкожную инъекцию. Эноксапарин натрия следует вводить внутривенно. Его не следует смешивать или вводить одновременно с другими лекарственными препаратами. Во избежание возможного смешивания эноксапарина натрия с другими лекарственными препаратами, внутривенный доступ следует промыть достаточным количеством физиологического раствора или раствора декстрозы перед внутривенной болюсной инъекцией эноксапарина натрия и после нее для того, чтобы очистить канал лекарственного препарата. Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с физиологическим раствором (0.9%) или 5% водным раствором декстрозы.

- Начальная болюсная доза 3 000 МЕ (30 мг)

Для введения начальной болюсной дозы 3 000 МЕ (30 мг) используя 6 000 МЕ (60 мг) градуированный предварительно заполненный шприц с эноксапарином натрия, удалите лишний объем и оставьте в шприце только 3 000 МЕ (30 мг). Теперь 3 000 МЕ (30 мг) дозу можно непосредственно ввести в капельницу.

- Дополнительный болюс при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), когда последнее подкожное введение было осуществлено более чем за 8 часов до ангиопластики.

Для пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству, вводится дополнительный внутривенный болюс 30 МЕ/кг (0.3 мг/кг), если последнее подкожное введение было сделано более чем за 8 часов до ангиопластики.

Для обеспечения точности вводимого небольшого объема рекомендуется развести препарат до концентрации 300 МЕ/мл (3 мг/мл).

Для получения концентрации 300 МЕ/мл (3 мг/мл) раствора, используя 6 000 МЕ (60 мг) предварительно заполненный шприц эноксапарина натрия, рекомендуется использовать инфузионный мешок 50 мл (т.е. с обычным физ. раствором (0.9%) или 5% раствором декстрозы) следующим образом:

С помощью шприца из инфузионного мешка извлекается и удаляется 30 мл содержимого. Все содержимое 6 000 МЕ (60 мг) предварительно заполненного шприца эноксапарина натрия вводится в оставшиеся в мешке 20 мл оставшегося раствора. Содержимое мешка осторожно перемешивается. С помощью шприца извлекается требуемый объем разведенного раствора для введения в капельницу. После завершения

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

разведения, вводимый объем можно рассчитать, используя следующую формулу: [Объем разведенного раствора (мл) = Вес пациента (кг) x 0.1] или используя нижеприведенную таблицу. Рекомендуется готовить раствор непосредственно перед использованием. Объем, вводимый через капельницу после разведения, имеет конечную концентрацию 300 МЕ (3 мг)/мл.

Вес [кг]	Требуемая доза 30 МЕ/кг (0.3 мг/кг)	Вводимый объем, разведенный до конечной концентрации 300 МЕ (3 мг) / мл	
	МЕ	[мг]	[мл]
45	1350	13.5	4.5
50	1500	15	5
55	1650	16.5	5.5
60	1800	18	6
65	1950	19.5	6.5
70	2100	21	7
75	2250	22.5	7.5
80	2400	24	8
85	2550	25.5	8.5
90	2700	27	9
95	2850	28.5	9.5
100	3000	30	10
105	3150	31.5	10.5
110	3300	33	11
115	3450	34.5	11.5
120	3600	36	12
125	3750	37.5	12.5
130	3900	39	13
135	4050	40.5	13.5
140	4200	42	14
145	4350	43.5	14.5
150	4500	45	15

• *Введение в артериальную магистраль:*

Для предотвращения тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа эноксапарин натрия вводят через артериальную магистраль диализного контура.

Переход от эноксапарина натрия к пероральным антикоагулянтам и наоборот

- *Переход от эноксапарина натрия к антагонистам витамина К (АВК) и наоборот:* Клинический мониторинг и лабораторные тесты [протромбиновое время, выраженное как международное нормализованное отношение (МНО)] следует проводить более тщательно для контроля эффекта АВК. Поскольку для достижения АВК своего

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

максимального эффекта проходит какой-то промежуток времени, терапию эноксапарином натрия следует продолжать при постоянной дозе настолько долго, сколько необходимо, для поддержания МНО в пределах нужного терапевтического диапазона в двух последовательных тестах.

Пациентам, получающим на данный момент АВК, следует прекратить прием АВК, и первую дозу эноксапарина натрия дать, когда МНО упадет ниже терапевтического диапазона.

*- Переход от эноксапарина натрия к прямым пероральным антикоагулянтам (ППАК) и наоборот:*

Пациентам, получающим на данный момент эноксапарин натрия, следует прекратить прием эноксапарина натрия и начать терапию ППАК за 0-2 часа до времени, когда наступит следующее плановое введение эноксапарина натрия согласно инструкции по применению ППАК.

- Введение при спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции

Если врач примет решение о введении антикоагулянтов в рамках эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии или люмбальной пункции, рекомендуется тщательный неврологический мониторинг в связи с риском развития нейроаксиальных гематом (см.раздел 4.4).

*- Профилактические дозы*

Между последним введением профилактической дозы эноксапарина натрия и установкой иглы или катетера должен соблюдаться интервал времени не менее 12 часов.

При непрерывных процедурах извлечение катетера лучше проводить также не ранее чем через 12 часов. У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует соблюдать удвоение данного интервала времени перед проведением пункции/установки катетера или его извлечением до 24 часов. Предоперационное (за 2 часа до начала операции) применение эноксапарина натрия 2000 МЕ (20 мг) не совместимо с нейроаксиальной анестезией.

*- Лечебные дозы*

Между последним введением лечебной дозы эноксапарина натрия и установкой иглы или катетера должен соблюдаться интервал времени не менее 24 часа (см. раздел 4.3).

При непрерывных процедурах извлечение катетера лучше проводить также не ранее чем через 24 часа.

У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует соблюдать удвоение данного интервала времени перед проведением пункции/установки катетера или его извлечения по меньшей мере до 48 часов.

Пациенты, получающие суточные дозы (т.е. 75 МЕ/кг (0.75 мг/кг) два раза в сутки или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки) должны пропустить вторую дозу эноксапарина натрия, чтобы перед установкой или извлечением катетера обеспечить достаточный интервал времени.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

По прошествии этого времени уровни анти-Ха все еще обнаруживаются, и это не является гарантией исключения нейроаксиальной гематомы.

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

#### *Техника подкожного введения*

- Инъекцию препарата желательнее выполнять в положении лежа. Эноксапарин натрия следует вводить глубоко подкожно.

В случае использования предварительно наполненных шприцов на 20 или 40 мг не следует выпускать пузырьки воздуха из шприца перед инъекцией во избежание потери препарата. Когда количество вводимого препарата требует корректировки исходя из массы тела пациента, необходимо использовать градуированные предварительно наполненные шприцы для достижения требуемого объема, удалив излишек препарата перед введением. Следует иметь в виду, что в некоторых случаях невозможно достичь точной дозы за счет делений на шприце, и в таком случае объем округляется до ближайшего деления.

Инъекции следует проводить попеременно то в левую, то в правую переднебоковую или заднебоковую части передней брюшной стенки живота пациента. При проведении инъекции всю длину иглы следует ввести перпендикулярно в складку кожи, зажатой между указательным и большим пальцами руки. В течение всей инъекции этот участок кожи должен быть зажат между пальцами. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

Примечание по предварительно заполненным шприцам, оснащенным автоматической защитной системой: система безопасности активизируется в конце инъекции. В случае самостоятельного введения пациент должен соблюдать инструкции, указанные в инструкции по применению, вложенной в упаковку настоящего лекарственного средства.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к эноксапарину, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- наличие в анамнезе тяжелой, иммуноопосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в течение последних 100 дней или при наличии циркулирующих антител (см. в разделе 4.4)

- активные клинически значимые кровотечения и другие состояния с высоким риском кровотечения, в том числе, недавно перенесенный геморрагический инсульт, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

высоким риском кровотечения, недавно перенесенная хирургическая операция на головном мозге, на позвоночнике или офтальмологическая операция, варикозное расширение вен пищевода (или подозрение на него), артериовенозный врожденный порок, аневризмы сосудов или аномалии крупных внутривerteбральных или внутримозговых сосудов

- спинальная или эпидуральная анестезия или локорегионарная анестезия при применении эноксапарина натрия для лечения в течение предыдущих 24 часов (см. в разделе 4.4).

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### *Общая информация*

Эноксапарин натрия запрещается использовать в порядке взаимозаменяемости (единица на единицу) с другими низкомолекулярными гепаринами. Эти лекарственные препараты различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха активности и анти-IIa активности, единицам дозирования, режиму дозирования и клинической эффективности и безопасности. Это ведет к различиям в их фармакокинетике и биологической активности (например, антитромбиновая активность и взаимодействие с тромбоцитами). Поэтому требуется особое внимание и соблюдение инструкций по применению, специфичных для каждого лекарственного препарата.

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

Применение эноксапарина натрия у пациентов с иммуноопосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) в анамнезе в течение последних 100 дней или при наличии циркулирующих антител противопоказано (см. раздел 4.3). Циркулирующие антитела могут сохраняться в течение нескольких лет.

С особой осторожностью эноксапарин натрия следует применять у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о гепарин-индуцированной тромбоцитопении (>100 дней) без циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в таком случае должно приниматься только после тщательной оценки соотношения пользы и риска и после рассмотрения возможности альтернативных негепариновых видов терапии (например, данапароид натрия или лепирудин).

##### *Мониторинг количества тромбоцитов*

При введении низкомолекулярных гепаринов также существует риск антитело-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Как правило, тромбоцитопения возникает в период между 5-м и 21-м днями после начала лечения эноксапарином натрия.

Риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении выше у послеоперационных пациентов, преимущественно после операции на сердце и у пациентов со злокачественным новообразованием.

Поэтому, рекомендуется измерять количество тромбоцитов до начала терапии эноксапарином натрия и далее регулярно во время лечения.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

При наличии клинических симптомов, указывающих на гепарин-индуцированную тромбоцитопению (любой новый эпизод артериальной и/или венозной тромбоэмболии, любое болезненное поражение кожи на месте введения инъекции, любые аллергические или анафилактические реакции на лечение), необходимо измерить количество тромбоцитов. Пациенты должны быть осведомлены о том, что эти симптомы могут возникнуть и, если они возникнут, пациенты должны сообщить об этом своему лечащему врачу.

На практике, если имеет место подтвержденное значительное снижение количества тромбоцитов (30-50 % от первоначального значения), лечение эноксапарином натрия следует немедленно прекратить и перевести пациента на другую альтернативную терапию негепариновыми антикоагулянтами.

#### *Кровотечение*

Как и при применении других антикоагулянтов, возможно развитие кровотечений любой локализации. При развитии кровотечения необходимо найти его источник и провести соответствующее лечение.

Как и при любой антикоагулянтной терапии, эноксапарин натрия следует применять с осторожностью при следующих состояниях с повышенной вероятностью кровотечения:

- нарушение гемостаза
- пептическая язва в анамнезе
- недавно перенесенный ишемический инсульт
- тяжелая артериальная гипертензия
- недавно перенесенная диабетическая ретинопатия
- неврологическая или офтальмологическая операция
- одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза (см. раздел 4.5).

#### *Спинальная/Эпидуральная анестезия или люмбальная пункция*

*У пациентов, перенесших люмбальную пункцию, спинальную или эпидуральную анестезию, между инъекцией низкомолекулярного гепарина и введением / извлечением спинального эпидурального катетера или иглы должно пройти не менее 12 часов для профилактической дозы и 24 часов для лечебной дозы. У пациентов с почечной недостаточностью можно рассмотреть более длительный период времени. Пациентов следует часто контролировать на предмет признаков и симптомов неврологического расстройства. При наличии неврологического риска необходима срочная терапия.*

В течение 24 часов после введения терапевтических доз эноксапарина натрия нельзя проводить спинальную/эпидуральную анестезию или люмбальную пункцию (см. раздел 4.3).

Сообщалось о случаях нейроаксиальных гематом при применении эноксапарина натрия во время проведения спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции, что приводило к развитию длительного или необратимого паралича. Риск развития таких явлений снижается при применении эноксапарина натрия в дозах 4 000 МЕ (40 мг) один раз в сутки или ниже. При использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции, при одновременном применении дополнительных препаратов, оказывающих влияние на гемостаз (к примеру, нестероидных противовоспалительных

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

препаратов), при травматической или повторной эпидуральной или спинномозговой пункции, а также у пациентов, перенесших операцию на позвоночнике или с деформацией позвоночника, риск повышается.

Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и одновременным проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии или люмбальной пункции, необходимо учитывать фармакокинетический профиль эноксапарина натрия (см. раздел 5.2.). Установку или извлечение эпидурального катетера (или люмбальную пункцию) лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия; однако, точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно. Для пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/минут необходимо принять дополнительные меры, поскольку выведение эноксапарина натрия у них является более длительным (см. раздел 4.2).

Если по назначению врача применяется антикоагулянтная терапия во время проведения эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии или люмбальной пункции, необходимо особо тщательное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических признаков и симптомов, таких как: боль в середине спины, нарушение сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении любого из вышеописанных признаков и симптомов. При выявлении признаков и симптомов, характерных для гематомы спинного мозга, необходимы срочная диагностика и лечение, включая, при необходимости, декомпрессию спинного мозга, хотя такое лечение может и не предотвратить или купировать неврологические осложнения.

#### *Некроз кожи/кожный васкулит*

Сообщалось о случаях некроза кожи и кожного васкулита при применении низкомолекулярных гепаринов. В таком случае лечение необходимо прекратить немедленно.

#### *Процедуры чрескожной коронарной реваскуляризации (ЧКР)*

Для уменьшения риска кровотечений после чрескожного коронарного вмешательства при терапии нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST необходимо строго соблюдать рекомендуемые интервалы между дозами эноксапарина натрия. Важно достижение гемостаза в месте пункции после ЧКР. В случае применения закрывающего устройства проводник (интродьюсер) может быть выведен незамедлительно. В случае применения метода ручной компрессии проводник (интродьюсер) должен быть выведен через 6 часов после последней подкожной/внутривенной инъекции эноксапарина натрия. Если терапия эноксапарином натрия будет продолжена, последующая доза должна быть не ранее 6-8 часов после удаления проводника (интродьюсера). Следует оценить наличие признаков кровотечения или формирования гематомы в месте введения.

#### *Острый инфекционный эндокардит*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Применение гепарина обычно не рекомендовано пациентам с острым инфекционным эндокардитом в связи с риском кровоизлияния в мозг. Если такое применение считается абсолютно необходимым, решение должно приниматься только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

#### *Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца*

Применение эноксапарина натрия для тромбопрофилактики у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших эноксапарин натрия (100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в день) для снижения риска тромбоэмболии, у 2 из 8 женщин развился тромбоз, который привел к обструкции клапана с последующей гибелью плода и матери. Имеются отдельные постмаркетинговые сообщения о тромбозе клапанов сердца у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших лечение эноксапарином натрия для тромбопрофилактики. Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца имеют высокий риск развития тромбоэмболии.

#### *Лабораторные тесты*

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

При повышении дозы может удлиняться активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активированное время свертывания крови (АВСК). Увеличение АЧТВ и АВСК не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности эноксапарина натрия, поэтому эти показатели не подходят для мониторинга активности эноксапарина натрия.

#### *Механические искусственные клапаны сердца*

Применение эноксапарина натрия для тромбопрофилактики у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. Зарегистрированы единичные случаи развития тромбоза искусственных клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца на фоне терапии эноксапарином натрия для тромбопрофилактики. Оценка этих сообщений ограничена из-за наличия смешанных факторов, способствующих развитию тромбоза искусственных клапанов сердца, включая основное заболевание, и недостаток клинических данных. Некоторые из этих случаев были описаны у беременных женщин, у которых тромбоз приводил к смерти матери и плода.

#### *Кровотечение у пациентов пожилого возраста*

При применении препарата в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста повышенного риска развития кровотечений не наблюдается.. При применении препарата в терапевтических дозах у пациентов пожилого возраста (особенно у пациентов в возрасте 80 лет и старше) существует повышенный риск развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного наблюдения и возможность снижения дозы у пациентов старше 75 лет, получающих лечение при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (см. разделы 4.2 и 5.2).

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

### *Почечная недостаточность*

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения системной экспозиции эноксапарина натрия. У таких пациентов рекомендуется проведение тщательного контроля и рассмотреть биологический мониторинг путем измерения анти-Ха активности (см. разделы 4.2 и 5.2).

Эноксапарин натрия не рекомендован пациентам с терминальной стадией болезни почек (клиренс креатинина <15 мл/мин) в связи с отсутствием данных о популяции, помимо профилактики тромбообразования в экстракорпоральном круге кровообращения при проведении гемодиализа.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-30 мл/мин) рекомендуется проводить коррекцию дозы, как при профилактическом, так и терапевтическом применении препарата, поскольку экспозиция эноксапарина натрия существенно увеличена.

У пациентов с умеренным (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и легким (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

### *Печеночная недостаточность*

Эноксапарин натрия следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени, в связи с повышенной вероятностью кровотечения. Коррекция дозы на основании мониторинга уровней анти-Ха активности является ненадежной у пациентов с циррозом печени и не рекомендуется (см. раздел 5.2).

### *Низкая масса тела*

Увеличение экспозиции эноксапарина натрия в профилактических дозах (не скорректированных с учетом массы тела) у женщин с низкой массой тела (менее 45 кг) и у мужчин с низкой массой тела (менее 57 кг) может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Рекомендуется тщательный контроль за состоянием таких пациентов (см. раздел 5.2).

### *Пациенты с ожирением*

Пациенты с ожирением находятся в группе повышенного риска развития тромбоэмболии. Безопасность и эффективность применения эноксапарина в профилактических дозах у пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) до конца не определена и нет общего мнения по вопросу коррекции дозы. Этим пациентам следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбоэмболии.

### *Гиперкалиемия*

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона корой надпочечников, что ведет к гиперкалиемии (см. раздел 4.8), в частности у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, существовавшим ранее метаболическим ацидозом, которые принимают лекарственные препараты, увеличивающие уровень калия (см. раздел 4.5). Необходимо регулярно проверять уровень калия в плазме, особенно у пациентов, находящихся в группе риска.

### *Прослеживаемость*

Низкомолекулярные гепарины – это биологические лекарственные препараты. Для улучшения прослеживаемости низкомолекулярных гепаринов медработникам

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

рекомендуется записывать в карту пациента торговое название и номер партии введенного препарата.

#### *Натрий*

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе, т.е. считается препаратом свободным от натрия.

### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Одновременное применение не рекомендовано

- *Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (см. раздел 4.4)*

Рекомендуется прекращение приема некоторых препаратов, влияющих на гемостаз, до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является строго показанным. Если показаны комбинации эноксапарина натрия с этими препаратами, то эноксапарин натрия следует применять с тщательным клиническим наблюдением и мониторингом соответствующих лабораторных показателей.

К таким веществам относятся следующие препараты:

- системные салицилаты, ацетилсалициловая кислота (противовоспалительная доза) и нестероидные противовоспалительные препараты, включая кеторолак;
- другие тромболитики (например, альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагулянты (см. раздел 4.2).

#### Одновременное применение с осторожностью

Следующие препараты можно применять с осторожностью одновременно с эноксапарином натрия:

#### *Другие препараты, влияющие на гемостаз:*

- ингибиторы агрегации тромбоцитов, в том числе ацетилсалициловая кислота в антиагрегантной дозе (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин, антагонисты гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/У<sub>3</sub>, показанные при остром коронарном синдроме в связи риском кровотечения,
- декстран 40,
- системные глюкокортикоиды.

#### *Препараты, повышающие уровень калия:*

- препараты, увеличивающие уровень калия в сыворотке, можно применять одновременно с эноксапарином натрия под тщательным клиническим наблюдением и контролем лабораторных показателей (см. разделы 4.4 и 4.8).

### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

#### *Женщины репродуктивного возраста/контрацепция*

Экспериментальные исследования не выявили фетотоксичности или тератогенности.

#### *Беременность*

Доказательных данных о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во время второго и третьего триместра беременности у человека, нет. Соответствующая информация относительно первого триместра беременности отсутствует. Доклинические исследования не показали доказательств фетотоксичности

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

и тератогенности (см. раздел 5.3), а также данные указывают на то, что эноксапарин проникает через плаценту минимально.

Эноксапарин натрия во время беременности следует применять только в тех случаях, когда имеется острая необходимость его применения, установленная врачом.

Беременные женщины, получающие эноксапарин натрия, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков кровотечения или чрезмерной антикоагуляции и должны быть информированы о геморрагическом риске. В общей сложности, данные свидетельствуют об отсутствии доказательств повышенного риска кровотечения, тромбоцитопении или остеопороза по сравнению с риском, наблюдаемым у небеременных женщин, за исключением случаев, наблюдаемых у беременных с протезами сердечных клапанов (см. раздел 4.4).

При планировании эпидуральной анестезии рекомендуется отменить лечение эноксапарином натрия до процедуры (см. раздел 4.4).

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, выделяется ли неизмененный эноксапарин натрия в грудное молоко женщины. У кормящих крыс всасывание эноксапарина или его метаболитов с молоком очень низкое. Пероральное всасывание эноксапарина натрия маловероятно. Энокс можно применять во время грудного вскармливания.

#### *Фертильность*

Клинические и доклинические (см. раздел 5.3) данные по эноксапарину натрия в отношении фертильности отсутствуют.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Эноксапарин натрия не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

### **4.8 Нежелательные реакции**

#### *Краткое описание профиля безопасности*

Эноксапарин натрия был оценен у более чем 15 000 пациентов, получавших эноксапарин натрия в клинических исследованиях. Они включали 1776 случаев профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедической или абдоминальной операции у пациентов с риском тромбоэмболических осложнений, 1169 случаев профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов с острым заболеванием и значительно ограниченной подвижностью, 559 случаев для лечения тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, 1578 случаев для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и 10 176 случаев для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Режим применения эноксапарина натрия во время этих клинических исследований варьируется в зависимости от показаний. Доза эноксапарина натрия составляла 4 000 МЕ (40 мг) подкожно один раз в сутки для профилактики тромбоза глубоких вен после операции или у пациентов с острым заболеванием и сильно ограниченной подвижностью. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

артерии или без нее пациенты, получали эноксапарин натрия либо подкожную дозу 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов, либо подкожную дозу 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки. В клинических исследованиях по лечению нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q дозы составляли 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов, а в клиническом исследовании для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST эноксапарин натрия вводили внутривенно болюсно 3 000 МЕ (30 мг) с последующим подкожным введением 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов.

В клинических исследованиях наиболее частыми реакциями были кровотечения, тромбоцитопения и тромбоцитоз (см. раздел 4.4) и ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Другие нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и зарегистрированные в период пострегистрационного периода применения (\* означает реакции из пострегистрационного периода применения) приведены ниже.

*(Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)).*

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

##### *Часто*

- кровотечение, геморрагическая анемия\*, тромбоцитопения, тромбоцитоз

##### *Редко*

- эозинофилия\*, случаи иммуноаллергической тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся инфарктом внутренних органов или ишемией конечностей (см. раздел 4.4)

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

##### *Часто*

- аллергическая реакция

##### *Редко*

- анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок\*

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

##### *Часто*

- головная боль\*

#### *Нарушения со стороны сосудов*

##### *Редко*

- спинальная гематома\* (или нейроаксиальная гематома), что может привести к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая длительный или необратимый паралич (см. раздел 4.4)

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

##### *Очень часто*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- увеличение количества энзимов печени (главным образом, трансаминаз в 3 раза выше верхней границы нормы)

*Нечасто*

- гепатоцеллюлярное поражение печени\*

*Редко*

- холестатическое поражение печени\*

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Часто*

- крапивница, зуд, эритема

*Нечасто*

- буллезный дерматит

*Редко*

- алопеция\*, кожный васкулит\*, некроз кожи\*, обычно возникающий в месте инъекции (этим явлениям обычно предшествовали пурпура или эритематозные бляшки, инфильтрованные и болезненные), узелки в месте инъекций препарата\* (воспалительные узелки, не являющиеся кистовидной капсуляцией эноксапарина), которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата

*Нарушения со стороны скелетно мышечной и соединительной ткани*

*Редко*

- остеопороз\* после длительной терапии (более 3 месяцев)

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

*Часто*

- гематомы в месте инъекции, боль в месте инъекции, другие реакции в месте инъекции (отек, кровотечения, повышенная чувствительность, воспаление, объемное образование, боль или реакция в месте инъекции)

*Нечасто*

- местное раздражение, некроз кожи в месте инъекции

*Лабораторные данные*

*Редко*

- гиперкалиемия\* (см. разделы 4.4 и 4.5)

*Описание отдельных нежелательных реакций*

*Кровотечение*

Наиболее часто встречавшимся побочным явлением были кровотечения. Они включали обширные кровотечения, отмеченные у 4,2% пациентов (хирургические пациенты). Некоторые из этих случаев были фатальными. У хирургических пациентов кровотечения считались обширными:

- если кровотечение вызвало значимое клиническое состояние
- если сопровождалось снижением уровня гемоглобина на  $\geq 2$  г/мл или переливание 2 или более единиц препаратов крови

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- забрюшинное или внутричерепное кровотечения

Как и в случае с другими антикоагулянтами, кровотечение может возникать при наличии связанных с ним факторов риска, таких как органические поражения, склонные к кровоточивости, инвазивные процедуры или сопутствующее применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. разделы 4.4 и 4.5)

Системно-органный класс	Профилактика у хирургических пациентов	Профилактика у терапевтических пациентов	Лечение тромбоза глубоких вен с или без ТЭЛА	Лечение у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без зубца Q	Лечение у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>Очень часто</i> кровотечение <sup>а</sup>  <i>Редко</i> забрюшинное кровотечение	<i>Часто</i> кровотечение <sup>а</sup>	<i>Очень часто</i> кровотечение <sup>а</sup>  <i>Нечасто</i> внутричерепное кровотечение, забрюшинное кровотечение	<i>Очень часто</i> кровотечение <sup>а</sup>  <i>Редко</i> забрюшинное кровотечение	<i>Очень часто</i> кровотечение <sup>а</sup>  <i>Нечасто</i> внутричерепное кровотечение, забрюшинное кровотечение

<sup>а</sup>: например, гематома, экхимоз (за исключением места инъекции), гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение

### Тромбоцитопения и тромбоцитоз

Системно-органный класс	Профилактика у хирургических пациентов	Профилактика у терапевтических пациентов	Лечение тромбоза глубоких вен с или без ТЭЛА	Лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда без зубца Q	Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
<i>Нарушения со стороны крови и</i>	<i>Очень часто</i> тромбоцитоз <sup>б</sup>	<i>Нечасто</i> тромбоцитопения	<i>Очень часто</i> тромбоцитоз <sup>б</sup>	<i>Нечасто</i> тромбоцитопения	<i>Часто</i> тромбоцитоз <sup>б</sup> Тромбоцитоз

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

<i>лимфатической системы</i>	<i>Часто тромбоцитопения</i>		<i>Часто тромбоцитопения</i>		<i>пения Очень редко иммуно-аллергическая тромбоцитопения</i>
------------------------------	------------------------------	--	------------------------------	--	---

<sup>б</sup>: (количество тромбоцитов > 400 г/л)

### Дети

Безопасность и эффективность эноксапарина натрия у детей не установлена.

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

### **4.9 Передозировка**

*Симптомы:* случайная передозировка эноксапарином натрия при внутривенном, экстракорпоральном или подкожном введении может привести к кровотечениям. При приеме внутрь даже больших доз всасывание эноксапарина натрия маловероятно.

*Лечение:* антикоагулянтный эффект можно существенно нейтрализовать посредством медленного внутривенного введения протамина.

Требуемая доза протамина зависит от введенной дозы эноксапарина натрия:

- 1 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия, при условии, что эноксапарин натрия был введен в течение предыдущих 8 часов

- инфузия 0.5 мг протамина на 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия может быть введена, если эноксапарин натрия был введен более 8 часов назад до введения протамина или если было установлено, что требуется вторая доза протамина

- через 12 часов после инъекции эноксапарина натрия введение протамина может не потребоваться.

Однако, даже при высоких дозах протамина, анти-Ха активность эноксапарина натрия никогда не нейтрализуется полностью (максимум около 60%) (см. информацию о назначении солей протамина).

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Гепарина группа. Эноксапарин.

Код АТХ В01АВ05

#### *Фармакодинамические эффекты*

Эноксапарин - это низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон, у которого антитромботическое и антикоагулянтное действия стандартного гепарина не связаны между собой. Действующее вещество – натриевая соль. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (около 100 МЕ/мг), и низкой анти-IIa или антитромбиновой активности (примерно 28 МЕ/мл) в соотношении 3,6. Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (АТ-III), обеспечивая антикоагулянтную активность у людей.

Кроме анти-Ха/IIa активности, также выявлены дополнительные антитромботические и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых субъектов и пациентов, так и на экспериментальных животных.

Это включает АТ-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания как фактор VIIa, активацию высвобождения эндогенного ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарину натрия в целом.

В профилактических дозах эноксапарин натрия не оказывает существенного воздействия на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В лечебных дозах АЧТВ может быть увеличено в 1,5-2,2 раза от контрольного времени на пике активности.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

##### Профилактика венозных тромбоэмболических заболеваний, связанных с хирургическим вмешательством

##### *Продленная профилактика венозной тромбоэмболии после ортопедических операций*

В двойном слепом исследовании продленной профилактики у пациентов, перенесших операцию эндопротезирования тазобедренного сустава, 179 пациентов без венозной тромбоэмболии, первоначально получавших во время госпитализации эноксапарин натрия 4 000 МЕ (40 мг) подкожно, были рандомизированы на режим после выписки либо эноксапарина натрия 4 000 МЕ (40 мг) подкожно (n=90) один раз в день подкожно, либо на плацебо (n=89) в течение 3 недель. Частота тромбоза глубоких вен во время длительной профилактики была достоверно ниже для эноксапарина натрия по сравнению с плацебо, о тромбоза легочной артерии не сообщалось. Серьезных кровотечений не было.

Данные об эффективности приведены в таблице ниже.

	<b>Эноксапарин натрия 4 000 МЕ (40 мг) один</b>	<b>Плацебо один раз в день</b>
--	---	------------------------------------

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

	раз в сутки подкожно n (%)	подкожно n (%)
<b>Все пациенты, получавшие лечение продленной профилактикой</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Всего ВТЭ</b>	6 (6.6)	18 (20.2)
- Общий ТГВ (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
- Проксимальный ТГВ (%)	5 (5.6)#	7 (8.8)
* значение p по сравнению с плацебо =0,008		
# значение p по сравнению с плацебо =0,537		

Во втором двойном слепом исследовании 262 пациента без венозной тромбоэмболии и перенесших операцию эндопротезирования тазобедренного сустава, первоначально получавших во время госпитализации эноксапарин натрия 4 000 МЕ (40 мг) подкожно, были рандомизированы на режим после выписки либо эноксапарина натрия 4 000 МЕ (40 мг) подкожно (n=131) один раз в день, либо на плацебо (n=131) в течение 3 недель. Как и в первом исследовании, частота венозной тромбоэмболии во время длительной профилактики была достоверно ниже для эноксапарина натрия по сравнению с плацебо как для общей венозной тромбоэмболии (эноксапарин натрия: 21 [16%] против плацебо: 45 [34,4%]; p=0,001), так и для тромбоза проксимальных глубоких вен (эноксапарин натрия: 8 [6,1%] против плацебо: 28 [21,4%]; p<0,001). Между группой эноксапарина натрия и группой плацебо не было обнаружено различий в больших кровотечениях.

#### **Продленная профилактика тромбоза глубоких вен после онкологических операций**

Двойное слепое многоцентровое исследование сравнило четырехнедельный и недельный режим профилактики эноксапарином натрия с точки зрения безопасности и эффективности у 332 пациентов, перенесших плановую операцию по поводу рака брюшной полости или малого таза. Пациенты получали эноксапарин натрия (4 000 МЕ (40 мг) подкожно) ежедневно в течение 6-10 дней, а затем случайным образом назначались либо эноксапарин натрия, либо плацебо в течение еще 21 дня. Двусторонняя венография проводилась между 25-м и 31-м днями или раньше, если возникали симптомы венозной тромбоэмболии. Пациенты находились под наблюдением в течение трех месяцев. Профилактика эноксапарином натрия в течение четырех недель после операции по поводу рака брюшной полости или малого таза достоверно снижала частоту венографически выявленных тромбозов по сравнению с профилактикой эноксапарином натрия в течение одной недели. Частота венозных тромбоэмболий в конце двойной слепой фазы составила 12,0 % (n=20) в группе плацебо и 4,8% (n=8) в группе эноксапарина натрия; p=0,02. Эта разница сохранялась в течение трех месяцев [13,8% против 5,5% (n=23 против 9), p=0,01]. Не было каких-либо различий в частоте кровотечений или других осложнений в течение двойного слепого периода или периода наблюдения.

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с острым заболеванием, которое, как ожидается, вызовет ограничение подвижности

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

В двойном слепом многоцентровом параллельном групповом исследовании эноксапарин натрия 2 000 МЕ (20 мг) или 4 000 МЕ (40 мг) один раз в день подкожно сравнивали с плацебо в профилактике тромбоза глубоких вен у терапевтических пациентов с сильно ограниченной подвижностью во время острого заболевания (определяемого как ходьба на расстоянии <10 метров в течение  $\leq 3$  дней). В это исследование были включены пациенты с сердечной недостаточностью (III или IV класс по NYHA), острой дыхательной недостаточностью или осложненной хронической дыхательной недостаточностью, а также острой инфекцией или острым ревматизмом; при наличии хотя бы одного фактора риска венозной тромбоэмболии (возраст  $\geq 75$  лет, рак, предшествующая венозная тромбоэмболия, ожирение, варикозное расширение вен, гормональная терапия, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность).

В общей сложности в исследование было включено 1102 пациента, и 1073 пациента получили лечение. Лечение продолжалось от 6 до 14 дней (средняя продолжительность 7 дней). При введении в дозе 4 000 МЕ (40 мг) один раз в сутки подкожно эноксапарин натрия достоверно снижал частоту венозных тромбоэмболий по сравнению с плацебо. Данные об эффективности приведены в таблице ниже.

	<b>Эноксапарин натрия 2 000 МЕ (20 мг) один раз в сутки подкожно n (%)</b>	<b>Эноксапарин натрия 4 000 МЕ (40 мг) один раз в сутки подкожно n (%)</b>	<b>Плацебо n (%)</b>
<b>Все пролеченные терапевтические пациенты в период острого заболевания</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Всего ВТЭ (%)</b>	43 (15.0)	16 (5.5) *	43 (14.9)
- Общий ТГВ (%)	43 (15.0)	16 (5.5)	40 (13.9)
- Проксимальный ТГВ (%)	13 (4.5)	5 (1.7)	14 (4.9)
ВТЭ = Венозные тромбоэмболические явления, которые включали тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и смерть, считающуюся тромбоэмболической по происхождению. * р значение по сравнению с плацебо =0,002			

Примерно через 3 месяца после включения пациентов частота венозных тромбоэмболий оставалась достоверно ниже в группе лечения эноксапарином натрия 4 000 МЕ (40 мг) по сравнению с группой лечения плацебо.

Частота общего и крупного кровотечения составила соответственно 8,6% и 1,1% в группе плацебо, 11,7% и 0,3% в группе эноксапарина натрия 2 000 МЕ (20 мг) и 12,6% и 1,7% в группе эноксапарина натрия 4 000 МЕ (40 мг).

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) или без нее

В многоцентровом параллельном групповом исследовании 900 пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей с тромбоэмболией легочной артерии или без нее были рандомизированы на стационарное (стационарное) лечение либо (i) эноксапарином натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в день подкожно, (ii) эноксапарином натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов подкожно, либо (iii) гепарином внутривенно болюсно (5 000 МЕ) с последующей непрерывной инфузией (вводилось для достижения АЧТВ от 55 до 85 секунд). В общей сложности 900 пациентов были рандомизированы в исследовании, и все пациенты были пролечены. Все пациенты также получали варфарин натрия (доза корректировалась в соответствии с протромбиновым временем для достижения Международного нормализованного соотношения 2,0 к 3,0), начиная в течение 72 часов после начала эноксапарина натрия или стандартной терапии гепарином и продолжая в течение 90 дней. Эноксапарин натрия или стандартная гепариновая терапия назначались в течение минимум 5 дней и до достижения целевого международного нормализованного соотношения варфарина натрия. Оба режима эноксапарина натрия были эквивалентны стандартной терапии гепарином в снижении риска рецидива венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии). Данные об эффективности приведены в таблице ниже.

	<b>Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки подкожно n (%)</b>	<b>Эноксапарин натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в день подкожно n (%)</b>	<b>Гепарин (АЧТВ) отрегулирован внутривенной терапии n (%)</b>
<b>Все пролеченные пациенты с ТГВ с ТЭЛА или без ТЭЛА</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Всего ВТЭ (%)</b>	13 (4.4)*	9 (2.9)*	12 (4.1)
- Только ТГВ (%)	11 (3.7)	7 (2.2)	8 (2.8)
- Проксимальный ТГВ (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
- ТЭЛА (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)
ВТЭ = венозное тромбоэмболическое явление (ТГВ и/или ТЭЛА) *95%-ные доверительные интервалы для различий в лечении общей венозной тромбоэмболии составили: - эноксапарин натрия один раз в день по сравнению с гепарином (от -3,0 до 3,5) - эноксапарин натрия каждые 12 часов по сравнению с гепарином (от -4,2 до 1,7).			

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Большие кровотечения составили соответственно 1,7% в группе эноксапарина натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в день, 1,3% в группе эноксапарина натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в день и 2,1% в группе гепарина.

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

В крупном многоцентровом исследовании 3171 пациент, включенных во время острой фазы нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q, были рандомизированы для приема ацетилсалициловой кислоты (от 100 до 325 мг один раз в день) вместе с эноксапарином натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов или с внутривенным нефракционированным гепарином с поправкой на АЧТВ. Пациенты должны были лечиться в стационаре минимум 2 дня и максимум 8 дней, до клинической стабилизации, процедур реваскуляризации или выписки из больницы. Пациенты должны были находиться под наблюдением до 30 дней. По сравнению с гепарином эноксапарин натрия достоверно снижал комбинированную частоту развития стенокардии, инфаркта миокарда и смерти со снижением с 19,8 до 16,6% (относительное снижение риска на 16,2%) на 14-е сутки. Это снижение комбинированной частоты сохранялось и через 30 дней (с 23,3 до 19,8%; относительное снижение риска на 15%).

Достоверных различий по большим кровотечениям не было, хотя кровотечение в месте подкожной инъекции было более частым.

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

В крупном многоцентровом исследовании 20 479 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подходящих для получения фибринолитической терапии, были рандомизированы для получения либо эноксапарина натрия в однократном болюсном введении 3 000 МЕ (30 мг) внутривенно плюс подкожная доза 100 МЕ/кг (1 мг/кг) с последующей подкожной инъекцией 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов или внутривенного нефракционированного гепарина, скорректированного на основе АЧТВ в течение 48 часов. Все пациенты также получали ацетилсалициловую кислоту в течение как минимум 30 дней. Стратегия дозирования эноксапарина натрия была скорректирована для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и пожилых людей в возрасте не менее 75 лет. Подкожные инъекции эноксапарина натрия вводили до выписки из больницы или максимум в течение восьми дней (в зависимости от того, что наступило раньше).

4716 пациентам было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), получавшие антитромботическую поддержку с помощью слепого исследуемого препарата. Таким образом, для пациентов, получавших эноксапарин натрия, чрескожное коронарное вмешательство должно было быть выполнено на эноксапарине натрия (без переключения) по схеме, установленной в предыдущих исследованиях, т. е. нет дополнительной дозировки, если последнее подкожное введение было менее чем за 8 часов до надувания баллона, внутривенное болюсное введение 30 МЕ/ кг (0,3 мг/кг) эноксапарина натрия, если последнее подкожное введение было более чем за 8 часов до надувания баллона.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Эноксапарин натрия по сравнению с нефракционированным гепарином достоверно снижал частоту первичной конечной точки - сочетания смерти от любой причины или повторного инфаркта миокарда в первые 30 дней после рандомизации [9,9% в группе эноксапарина натрия по сравнению с 12,0% в группе нефракционированного гепарина] с 17% снижением относительного риска ( $p < 0,001$ ).

Преимущества лечения эноксапарином натрия, очевидные для ряда исходов эффективности, проявились через 48 часов, когда наблюдалось снижение относительного риска повторного инфаркта миокарда на 35% по сравнению с лечением нефракционированным гепарином ( $p < 0,001$ ).

Благоприятный эффект эноксапарина натрия на первичную конечную точку было сопоставимым во всех ключевых подгруппах, включая возраст, пол, локализацию инфаркта, анамнез диабета, анамнез предшествующего инфаркта миокарда, тип введенного фибринолитика и время лечения исследуемым препаратом.

Было отмечено значительное преимущество эноксапарина натрия в лечении по сравнению с нефракционированным гепарином у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство в течение 30 дней после рандомизации (23-процентное снижение относительного риска) или получавших медикаментозное лечение (15-процентное снижение относительного риска,  $p=0,27$  для взаимодействия).

Частота 30-дневной комбинированной конечной точки - смерти, повторного инфаркта миокарда или внутричерепного кровоизлияния (показатель чистой клинической пользы) была достоверно ниже ( $p < 0,0001$ ) в группе эноксапарина натрия (10,1%) по сравнению с группой гепарина (12,2%), что представляет собой 17% - ное относительное снижение риска в пользу лечения эноксапарином натрия.

Частота крупных кровотечений через 30 дней была достоверно выше ( $p < 0,0001$ ) в группе эноксапарина натрия (2,1%) по сравнению с группой гепарина (1,4%). Частота желудочно-кишечных кровотечений была выше в группе эноксапарина натрия (0,5%) по сравнению с группой гепарина (0,1%), в то время как частота внутричерепных кровотечений была одинаковой в обеих группах (0,8% с эноксапарином натрия против 0,7% с гепарином).

Благоприятный эффект эноксапарина натрия на первичную конечную точку, наблюдавшееся в течение первых 30 дней, сохранялось в течение 12 месяцев наблюдения.

#### *Печеночная недостаточность*

На основании литературных данных применение эноксапарина натрия 4 000 МЕ (40 мг) у пациентов с циррозом печени (класс В-С по Чайлд-Пью) представляется безопасным и эффективным в профилактике тромбоза воротной вены. Следует отметить, что литературные исследования могут иметь ограничения. Следует соблюдать осторожность у пациентов с печеночной недостаточностью, так как эти пациенты имеют повышенный потенциал развития кровотечения (см. раздел 4.4), и каких-либо официальных исследований по определению дозы у пациентов с циррозом печени (класс А, В и С по Чайлд-Пью) не проводилось.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

### *Общая информация*

Фармакокинетические параметры эноксапарина оценивались на основании временной динамики анти-Х и анти-Па активности в плазме при рекомендуемых дозах после однократных и повторных подкожных введений препарата, и после однократной внутривенной инъекции. Количественное определение анти-Ха и анти-Па фармакокинетической активности проводилось валидированными амидолитическими методами.

### *Абсорбция*

После подкожного введения эноксапарина натрия, биодоступность основанная на анти-Ха активности составляет около 100%. Могут применяться разные дозы и лекарственные формы, и разные схемы лечения. Средний максимальный уровень анти-Ха активности в плазме наблюдается через 3-5 часов после подкожного введения и достигает приблизительно 0.2, 0.4, 1.0 и 1.3 анти-Ха МЕ/мл после однократного подкожного введения 2 000 МЕ, 4 000 МЕ, 100 МЕ/кг и 150 МЕ/кг (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг и 1.5 мг/кг) доз, соответственно.

3 000 МЕ (30 мг) внутривенное болюсное введение, после которого сразу было введено 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов, давал начальный максимальный уровень анти-Ха активности 1.16 МЕ/мл (n=16) и среднюю экспозицию, соответствующую 88% уровню в равновесном состоянии. Равновесное состояние достигается на второй день лечения.

После повторного подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 4 000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки и 150 МЕ/кг (1.5 мг/кг) один раз в сутки у здоровых добровольцев состояние равновесия достигается ко 2 дню, при этом коэффициент экспозиции в среднем на 15% выше, чем после однократного введения.

После повторного подкожного введения 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки равновесное состояние достигается через 3-4 дня со средней экспозицией, примерно, на 65% выше, чем после однократного введения, а средние значения максимальной и минимальной концентрации составляют примерно 1,2 и 0,52 МЕ/мл, соответственно.

Вводимый объем и концентрация дозы свыше диапазона 100-200 мг/мл не влияли на фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика эноксапарина натрия в указанных режимах дозирования носит линейный характер.

Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторных подкожных введений препарат не накапливается.

Анти-Па активность в плазме крови после подкожного введения примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средний максимальный уровень анти-Па активности наблюдается приблизительно через 3-4 часа после подкожного введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл при повторном введении дозы 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки и 150 МЕ/кг (1.5 мг/кг) один раз в сутки, соответственно.

### *Распределение*

Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина натрия составляет примерно 4,3 литра и приближается к объему крови.

### *Биотрансформация*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Эноксапарин натрия метаболизируется, преимущественно, в печени (десульфатирование и/или деполимеризация с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью).

#### *Элиминация*

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После внутривенного введения в течение 6 часов в дозе 150 МЕ /кг (1.5 мг/кг) среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляет 0,74 л/час.

Для эноксапарина характерно монофазное выведение с периодом полувыведения около 5 часов после однократной подкожной дозы и около 7 часов после многократного дозирования препарата. Эноксапарин и его метаболиты выводятся через почки (ненасыщаемый механизм) и с желчью. Почечный клиренс активных фрагментов составляет около 10% от введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных компонентов составляет 40% от введенной дозы.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты пожилого возраста*

Основываясь на результатах популяционного фармакокинетического анализа, кинетический профиль эноксапарина натрия не отличается у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами при нормальной функции почек.

Однако, поскольку известно, что функция почек снижается с возрастом, у пожилых пациентов может наблюдаться снижение выведения эноксапарина натрия (см. раздел 4.2).

##### *Печеночная недостаточность*

В исследовании, проведенном у пациентов с прогрессирующим циррозом печени, получавших эноксапарин натрия 4 000 МЕ (40 мг) один раз в день, снижение максимальной анти-Ха-активности было связано с увеличением тяжести печеночной недостаточности (оцениваемой по категориям Чайлд-Пью). Это снижение было в основном связано со снижением уровня АТШ, вторичным по отношению к снижению синтеза АТШ у пациентов с печеночной недостаточностью.

##### *Нарушение функции почек*

Наблюдалась линейная зависимость между клиренсом анти-Ха в плазме крови и клиренсом креатинина в равновесном состоянии, что указывает на снижение клиренса эноксапарина натрия у пациентов со сниженной функцией почек. Воздействие анти-Ха, представленное площадью под фармакокинетической кривой, в стационарном состоянии незначительно увеличивается при легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) почечной недостаточности после повторных подкожных доз 4 000 МЕ (40 мг) один раз в сутки. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) площадь под фармакокинетической кривой в стабильном состоянии значительно повышается в среднем на 65% после повторных подкожных доз 4 000 МЕ (40 мг) один раз в сутки (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Масса тела*

После повторной подкожной дозы 150 МЕ/кг (1.5 мг/кг) один раз в сутки, средняя площадь под фармакокинетической кривой анти-Ха активности незначительно выше в

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

равновесном состоянии у здоровых добровольцев с избыточной массой тела (ИМТ 30-48 кг/м<sup>2</sup>) в сравнении с контрольными субъектами без с избыточной массы тела, в то время как максимальный уровень анти-Ха активности в плазме не увеличен. У субъектов с избыточной массой тела при подкожном введении препарата клиренс (скорректированный с учётом массы тела) несколько меньше.

Когда вводили дозу без корректировки веса, было выявлено, что после однократного подкожного введения 4 000 МЕ (40 мг) эноксапарина натрия анти-Ха активность будет на 52% выше у женщин с низкой массой тела (менее 45 кг) и на 27% выше у мужчин с низкой массой тела (менее 57 кг) по сравнению с контрольными субъектами с нормальной массой тела (см. раздел 4.4).

#### *Гемодиализ*

Фармакокинетика эноксапарина натрия оказалась схожей с показателями контрольной популяции после однократного внутривенного введения 25, 50 или 100 МЕ/кг (0,25, 0,50 или 1,0 мг/кг), однако площадь под фармакокинетической кривой была в два раза выше, чем в контрольной группе.

#### *Фармакокинетическое взаимодействие-*

Между эноксапарином натрия и тромболитиками не выявлено фармакокинетических взаимодействий при их сочетанном применении.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Эноксапарин натрия не показал мутагенной активности на основании тестов *in vitro*, включая тест Эймса, тест прямой мутации клеток лимфомы мыши, не показал кластогенную активность на основе теста хромосомной аберрации лимфоцитов человека *in vitro* и теста хромосомной аберрации костного мозга крысы *in vivo*.

Исследования, проведенные на беременных крысах и кроликах при введении подкожных доз эноксапарина натрия до 30 мг/кг/сут, не выявили каких-либо доказательств тератогенных эффектов или фетотоксичности. Было обнаружено, что Эноксапарин натрия не оказывает влияния на фертильность или репродуктивную функцию самцов и самок крыс в подкожных дозах до 20 мг/кг/сут.

Помимо антикоагулянтных эффектов эноксапарина натрия, не было каких-либо доказательств побочных эффектов при 15 мг/кг/сут в 13-недельных исследованиях подкожной токсичности как у крыс, так и у собак, и при 10 мг/кг/сут в 26-недельных исследованиях подкожной и внутривенной токсичности как у крыс, так и у обезьян.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Вода для инъекций

### **6.2 Несовместимость**

*Подкожная инъекция:*

Не смешивать с другими препаратами.

*Внутривенная (болюсная) инъекция (только для показания при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST):*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с физиологическим раствором натрия (0.9%) или 5% раствором декстрозы в воде (см. раздел 4.2).

### **6.3 Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Предварительно заправленный шприц предназначен для однократного применения. Неиспользованный препарат следует утилизировать.

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

Раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ, 6000 анти-Ха МЕ, 8000 анти-Ха МЕ.

По 0.4 мл, 0.6 мл, 0.8 мл препарата в шприцы из бесцветного стекла тип I.

По одному шприцу помещают в пластиковый контейнер.

По 2 или 10 (для дозировки 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл) контейнера вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Особые требования отсутствуют.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с действующим законодательством.

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АТАБАЙ КИМБЯ САН. ВЕ ТИДЖ. А.С

Acibadem, Koftuncu sok. No:1

34718 Kadıköy, Стамбул, Турция

тел: +90 (216) 326 69 65

факс: +90 (216) 340 13 77

[info@atabay.com](mailto:info@atabay.com)

### **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Претензии потребителей направлять по адресу:  
ТОО «Управляющая компания WHITE SAIL»  
Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 1, дом 61/1  
Тел/факс: +7 777 727 27 07  
Адрес электронной почты: [whitesail20@mail.ru](mailto:whitesail20@mail.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РММ төрағасының  
2024 ж. «25» қыркүйек  
№ N079607 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Энокс 4000 анти-Ха ХБ /0,4 мл, инъекцияға арналған ерітінді

Энокс 6000 анти-Ха ХБ /0,6 мл, инъекцияға арналған ерітінді

Энокс 8000 анти-Ха ХБ /0,8 мл, инъекцияға арналған ерітінді

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Натрий эноксапарині

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір шприц ішінде

*белсенді зат* – натрий эноксапарині 40 мг (4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл доза үшін), 60 мг (6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл доза үшін), 80 мг (8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл доза үшін).

Натрий эноксапаринін шошқа ішегінің шырышты қабығынан алынған гепариннің бензил эфирін сілтілік деполимеризациялау жолымен алады.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инъекцияға арналған ерітінді, алдын ала толтырылған бір дозалы шприцтерде.

Түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

Энокс ересектерде келесі жағдайларда қолданылады:

-орташа немесе жоғары қаупі бар, атап айтқанда, онкологиялық ауру себебінен операцияны қоса, ортопедиялық немесе жалпы хирургиялық операция жасалған пациенттерде хирургиялық араласулар кезіндегі вена тромбозымен қосарлы профилактикасы

- жедел жүрек жеткіліксіздігі, жедел тыныс алу жеткіліксіздігі, ауыр инфекциялық немесе ревматизмдік аурулар сияқты жедел ауруы бар терапиялық пациенттердегі вена

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

тромбоэмболиясы жай-күйінің профилактикасы, вена тромбоэмболиясының жоғары қаупі кезінде қимыл-қозғалыс шектелуі

- гемодиализ кезіндегі жасанды қанайналымында тромб түзілуінің профилактикасы
- терең веналар тромбозын (ТВТ) және өкпе артериясының тромбоэмболиясын (ӨАТЭ) емдеу, тромболиттік терапия немесе хирургиялық араласу қажет болатын ӨАТЭ жағдайларынан басқа

*Жедел коронарлық синдромда:*

- тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз жедел миокард инфарктісін ацетилсалицил қышқылын пероральді қабылдаумен біріктірілімде емдеу.
- ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу, оның ішінде дәрі-дәрмектік немесе кейіннен тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) көмегімен емдеуге жататын пациенттерде.

## **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

### **Дозалау режимі**

*Пациенттерде орташа немесе жоғары қауіпті хирургиялық араласулар кезіндегі вена тромбоэмболиясы ауруларының профилактикасы*

- Тромбоэмболия қаупі орташа пациенттерде ұсынылатын натрий эноксапаринінің дозасы тері астына тәулігіне бір рет 2 000 ХБ (20 мг) құрайды. Қауіптілігі орташа хирургиялық араласуларда 2 000 ХБ (20 мг) натрий эноксапаринімен емнің операцияға дейін басталуының (хирургиялық араласудан 2 сағат бұрын) тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденген.

- Қаупі орташа пациенттерде натрий эноксапаринімен емдеуді сауығу статусына (қозғалыс функциясына) байланыссыз кемінде 7-10 күн бойы жалғастыру керек. Профилактиканы пациенттің қозғалыс белсенділігінде елеулі шектеу сақталып тұрғанға дейін жалғастыру қажет.

- Тромбоэмболияның даму қаупі жоғары пациенттерге натрий эноксапаринінің ұсынылатын доза тері астына тәулігіне 1 рет 4 000 ХБ (40 мг) құрайды, оны хирургиялық араласудан 12 сағат бұрын енгізген дұрыс. Натрий эноксапаринімен операцияға дейінгі профилактикалық емдеуді операцияға дейін 12 сағаттан ерте бастау қажет болған жағдайда (мысалы, кейінге қалдырылған ортопедиялық операцияны күткен жоғары қауіптегі пациент), соңғы инъекция операцияға 12 сағат қалған уақыттан кешіктірмей енгізілуі тиіс және инъекциялар операциядан кейін 12 сағаттан соң қайта жаңғыртылады.

- Ауқымды ортопедиялық операция жасалған пациенттер үшін 5 аптаға дейін ұзартылған тромбопрофилактика ұсынылды.

- Қатерлі жаңа түзілім себебінен құрсақ қуысы ағзаларына немесе жамбас мүшелеріне операция жасалған вена тромбоэмболиясының даму қаупі жоғары пациенттер үшін 4 аптаға дейін ұзартылған тромбоздар профилактикасы ұсынылды.

*Терапиялық пациенттердегі вена тромбоэмболиясы ауруларының профилактикасы*

Натрий эноксапаринінің ұсынылған дозасы 4 000 ХБ (40 мг) құрайды, тәулігіне 1 рет тері астына инъекция жолымен енгізіледі.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Натрий эноксапаринімен емдеу сауығу статусына (қозғалыс функциясына) байланыссыз кемінде 6-14 күн қолданылады. Қазіргі таңда ұзақтығы 14 күннен астам профилактикалық емнің пайдасы туралы деректер жоқ.

*Терең веналар тромбозын (ТВТ) және өкпе артериясының тромбоэмболиясын (ӨАТЭ) емдеу*

Натрий эноксапарині тері астына тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозада немесе тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада енгізіледі.

Режимді дәрігер тромбоэмболиялық асқынулар қаупін және қан кету қаупін бағалауды қоса, әркімге жеке баға беру негізінде таңдауы тиіс.

Вена тромбоэмболиясының қайталану қаупі төмен, асқынулары жоқ пациенттерге тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) доза қолдану керек. Семіздігі, симптоматикалық ӨАТЭ, қатерлі жаңа түзілімі, қайталанған вена тромбоэмболиясы немесе проксимальді тромбозы (мықын венасының тромбозы) бар пациенттер сияқты, басқа пациенттердің бәріне тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) доза қолдану керек.

Емдеу ұзақтығы 10 күннен аспауы тиіс. Қажет болса, пероральді антикоагулянттық емді бастау керек (4.2 бөлімінің соңынан «Натрий эноксапаринінен пероральді антикоагулянттарға ауысуды» қараңыз).

*Гемодиализ кезіндегі тромб түзілу профилактикасы*

Натрий эноксапаринінің ұсынылған дозасы 100 ХБ/кг (1 мг/кг) құрайды. Қан кетудің жоғары даму қаупімен гемодиализде жүрген пациенттерде доза 50 ХБ/кг (0.5 мг/кг) (тамыр арқылы қосарлы енгізу жолы) немесе 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) (тамыр арқылы дара енгізу жолы) дейін азайтылуы тиіс.

Гемодиализ кезінде натрий эноксапаринін диализ сеансы басталғанда диализдік шунттың артериялық бөлігіне енгізеді. Бұл доза, әдетте, 4 сағатқа созылатын гемодиализ сеанстары үшін тиімді. Алайда, фибрин сақиналары анықталғанда, мысалы, әдеттегіден ұзағырақ сеанстан соң тағы да 50-100 ХБ/кг (0.5-1 мг/кг) дозаны қосымша енгізуге болады.

Натрий эноксапаринін гемодиализ сеанстары кезінде де және профилактика немесе емдеу үшін қолданған пациенттер жөнінде деректер жоқ.

*Жедел коронарлық синдром: тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу және ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу*

Тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеуге тері астына антиромбоцитарлық еммен біріктірілімде тәулігіне екі рет 12 сағат аралықпен ұсынылатын доза 100 ХБ/кг (1 мг/кг) эноксапарин құрайды.

Емдеуді кем дегенде 2 тәулік бойы демеп тұру және клиникалық тұрақтануға дейін жалғастыру керек. Емнің орташа ұзақтығы 2-ден 8 күнге дейінді құрайды.

Қарсы көрсетілімдері жоқ пациенттердің бәріне бастапқы пероральді жүктеме 150-300 мг дозада (бұрын ацетилсалицил қышқылын алмаған пациенттерде) және емдеу

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

стратегиясына байланыссыз, ұзақ мерзімге күніне 75-325 мг демеуші дозада ацетилсалицил қышқылымен емдеуді бастау ұсынылады.

ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеуге ұсынылатын натрий эноксапаринінің дозасы бір реттік венаішілік (IV) болюстік 3 000 ХБ (30 мг) дозасын, 100 ХБ/кг (1 мг/кг) теріастылық дозамен үйлесімдегі түрінде болады, одан кейін тері астына 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозаны әр 12 сағат сайын енгізеді (ең жоғарысы 10 000 ХБ (100 мг) алғашқы екі теріастылық дозалардың әрқайсысына).

Қарсы көрсетілімдер болмаса, пероральді ацетилсалицил қышқылы түрінде (тәулігіне бір рет 75 мг-325 мг) бір мезгілде тиісті антитромбоцитарлық ем қолдану қажет. Ұсынылатын емдеу ұзақтығы – 8 күн немесе ауруханаға 8 күннен аз жатқызылғанда пациенттің стационардан шығарылуына дейін. Тромболитикпен (фибриноспецификалық немесе фибриноспецификалық емес) бір мезгілде қолданғанда натрий эноксапаринін фибринолиздік ем басталардан 15 минут пен одан кейінгі 30 минут аралығында енгізу керек.

*-«Пациенттердің ерекше топтары» бөлімінен 75 жастан асқан пациенттердегі препараттың дозасы туралы ақпаратты қараңыз.*

*-Тері арқылы коронарлық араласу жасалған пациенттер:*

- егер эноксапариннің тері астына салатын соңғы инъекциясы ангиопластикаға дейін 8 сағаттан аз уақыт бұрын енгізілсе, қосымша инъекция қажет емес,

- егер тері астына соңғы инъекцияны салған сәттен ангиопластикаға дейін 8 сағаттан көп уақыт өтсе, 30 ХБ/кг (0.3 мг/кг) натрий эноксапаринін вена ішіне болюсті енгізу қажет.

### **Пациенттердің ерекше топтары**

#### *Балалар*

Натрий эноксапаринінің қауіпсіздігі мен тиімділігі балаларда және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде анықталмаған.

#### *Егде жастағы пациенттер*

ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісінен басқа, барлық көрсетілімдер бойынша, бүйрек функциясы бұзылмаған жағдайда, егде жастағы пациенттерде дозаны азайту қажет емес (4.4 бөлімді қараңыз).

75 жастан асқан егде жастағы пациенттерде ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу үшін вена ішіне бастапқы болюсті инъекцияны енгізуге болмайды. 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) бастапқы доза әр 12 сағат сайын тері астына енгізілуі тиіс (тек алғашқы екі теріастылық доза үшін көп дегенде 7500 ХБ (75 мг), одан кейін қалған дозалар үшін тері астына 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) енгізіледі). Бүйрек функциясының бұзылуы бар егде жастағы пациенттерге ұсынылатын дозасын төменнен «бүйрек жекіліксіздігі» бөлімінен қараңыз (4.4 бөлімді қараңыз).

#### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер (5.1 және 5.2 бөлімдерді қараңыз) туралы деректер шектеулі, сондықтан осы пациенттерде сақтық шарасын қадағалау керек (4.4 бөлімді қараңыз).

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер* (4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз).

*Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Натрий эноксапарині бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы (креатинин клиренсі <15 мл/мин) пациенттерге, гемодиализ кезінде экстракорпоральді қанайналымы барысында тромб түзілуінің профилактикасын қоспағанда, осы қауымдағы деректердің болмауына орай қолдануға ұсынылмайды.

**Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар (креатинин клиренсі 15-30 мл/мин) пациенттер үшін препаратты дозалау кестесі:**

Көрсетілімдер	Дозалау режимі
Вена тромбоэмболиясы ауруының профилактикасы	2 000 ХБ (20 мг) тәулігіне бір рет тері астына
Терең веналар тромбозын және өкпе артериясының тромбо-эмболиясын емдеу	100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тәулігіне бір рет тері астына
Тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу	100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тәулігіне бір рет тері астына
ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу (75 жасқа дейінгі пациенттер)	1 x 3 000 ХБ (30 мг) венаішілік болюстік инъекцияға қоса 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына және одан кейін 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына әр 24 сағат сайын
ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу (75 жастан асқан пациенттер)	Венаішілік болюссіз, 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына және одан кейін 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына әр 24 сағат сайын

Ұсынылған дозалау режимі гемодиализ жағдайларына қатысты емес.

*Жеңіл және орташа ауырлық дәрежесіндегі бүйрек жеткіліксіздігі*

Орташа бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) немесе жеңіл бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді, бірақ мұқият клиникалық мониторинг ұсынылады.

#### **Қолдану тәсілі**

Препаратты бұлшықет ішіне енгізуге болмайды.

Хирургиялық операциядан кейінгі вена тромбоэмболиясының профилактикасы, ТВТ және ӨАТЭ, тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу үшін натрий эноксапарині тері астына енгізілу керек.

- ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісінде емдеу вена ішіне бір болюсті инъекциядан басталу керек, одан кейін бірден тері астына инъекция жасалады
- гемодиализ жүргізілгенде экстракорпоральді қанайналым жүйесінде тромб түзілуінің алдын алу үшін препарат диализдік контурда артериялық желі арқылы енгізіледі.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Алдын ала толтырылған бір реттік шприц кідіріссіз пайдалануға дайын.

- *Венаішілік (болюсті) инъекция (тек ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі кезіндегі көрсетілім үшін):*

ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісінде емдеу вена ішіне бір болюсті инъекциядан басталу керек, одан кейін бірден тері астына инъекция жасалады. Натрий эноксапаринін вена ішіне енгізу керек. Оны басқа дәрілік препараттармен араластыруға немесе бір мезгілде енгізуге болмайды. Натрий эноксапаринінің басқа дәрілік препараттармен араласу мүмкіндігін болдырмау үшін, натрий эноксапаринін вена ішіне болюсті инъекциялау алдында немесе одан кейін дәрілік препарат арнасын тазалау үшін венаішілік енгізу жолын жеткілікті мөлшердегі физиологиялық ерітіндімен немесе декстроза ерітіндісімен жуып-шаю керек. Натрий эноксапаринін физиологиялық ерітіндімен (0.9%) немесе 5% декстроза ерітіндісімен қауіпсіз енгізуге болады.

- Бастапқы болюсті доза 3 000 ХБ (30 мг)

Бастапқы болюсті дозаны 3 000 ХБ (30 мг) енгізу үшін натрий эноксапаринімен алдын ала толтырылған бөліктерге бөлінген шприцті пайдаланыңыз, артық көлемін шығарып тастаңыз және шприцте тек 3 000 ХБ (30 мг) қалдырыңыз. Енді 3 000 ХБ (30 мг) дозаны тамшылатқышқа тікелей енгізуге болады.

- Тері астына соңғы енгізу ангиопластикаға дейін 8 сағаттан көп уақыт бұрын жүргізілгенде тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) кезіндегі қосымша болюс.

Егер тері астына соңғы енгізу ангиопластикаға дейін 8 сағаттан көп уақыт бұрын орындалса, тері арқылы коронарлық араласу жасалған пациенттер үшін қосымша вена ішіне 30 ХБ/кг (0.3 мг/кг) болюс енгізіледі.

Енгізілетін шағын көлем дәлдігін қамтамасыз ету үшін препаратты 300 ХБ/мл (3 мг/мл) концентрациясына дейін сұйылту ұсынылады.

6 000 ХБ (60 мг) натрий эноксапарині алдын ала толтырылған шприцті пайдаланып, 300 ХБ/мл (3 мг/мл) ерітінді концентрациясын алу үшін 50 мл инфузиялық қалтаны (яғни, кәдімгі физ. ерітіндімен (0.9%) немесе 5% декстроза ерітіндісімен) келесі үлгіде пайдалану ұсынылады:

Шприц көмегімен инфузиялық қалтадан ішіндегі 30 мл шығарылып тасталады.

6 000 ХБ (60 мг) натрий эноксапарині алдын ала толтырылған шприцтің бүкіл ішіндегісі қалтада қалған 20 мл қалған ерітіндіге енгізіледі. Қалта ішіндегісін абайлап араластырады. Шприц көмегімен тамшылатқышқа енгізу үшін сұйылтылған ерітіндінің қажетті көлемін шығарып алады. Сұйылту аяқталған соң енгізілетін көлемді мына формуланы пайдаланып есептеуге болады: [Сұйылтылған ерітінді көлемі (мл) = Пациент салмағы (кг) x 0.1] немесе төменде берілген кестені пайдаланады.

Ерітіндіні тура пайдаланар алдында дайындау ұсынылады. Сұйылтудан соң тамшылатқыш арқылы енгізілген көлемнің соңғы концентрациясы 300 ХБ (3 мг)/мл болады.

Салмағы	Қажетті доза 30 ХБ/кг (0.3 мг/кг)	Соңғы концентрацияға дейін сұйылтылған 300 ХБ (3 мг)/мл енгізілетін көлем
---------	---	--

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

[кг]	МЕ	[мг]	[мл]
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

• *Артериялық магистральға енгізу:*

Гемодиализ жүргізілгенде экстракорпоральді қанайналым жүйесінде тромб түзілуін болдырмау үшін натрий эноксапарині диализдік контурда артериялық магистраль арқылы енгізіледі.

*Натрий эноксапаринінен пероральді антикоагулянттарға және керісінше ауысу*

- *Натрий эноксапаринінен К дәрумені антагонистеріне (КДА) және керісінше ауысу:* КДА әсерін бақылау үшін клиникалық мониторинг пен зертханалық тестілерді [халықаралық қалыптасқан қатынас (ХҚК) ретінде өрнектелген протромбин уақыты] аса мұқият жүргізу қажет. КДА өзінің ең жоғары әсеріне жеткенше қандай да бір уақыт аралығы өтетіндіктен, натрий эноксапаринімен емді тұрақты дозада екі бірізді тестілердегі қажетті емдік диапазон шегінде ХҚК сақталуына қанша қажет болса, сонша жалғастырған жөн.

Осы сәтте КДА алып жүрген пациенттер КДА қабылдауды тоқтатып, ал натрий эноксапаринінің бірінші дозасын ХҚК емдік диапазоннан төмен түскен уақытта беру керек.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- Натрий эноксапаринінен тікелей әсер ететін пероральді антикоагулянттарға (ТПАК) және керісінше ауысу: Осы сәтте натрий эноксапаринін алып жүрген пациенттер натрий эноксапаринін қабылдауды тоқтатып, ал ТПАК қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес натрий эноксапаринін келесі жоспарлы енгізу басталатын уақыттан 0-2 сағат бұрын ТПАК емін бастау керек.

- Жұлын/эпидуральді анестезия немесе люмбальді пункция кезінде енгізу

Егер дәрігер эпидуральді немесе жұлындық анестезия/анальгезия немесе люмбальді пункция шеңберінде антикоагулянттар енгізу шешімін қабылдаса, нейроксиальді гематомалардың даму қаупімен байланысты мұқият неврологиялық мониторинг ұсынылады (4.4 бөлімді қараңыз).

- *Профилактикалық дозалар*

Натрий эноксапаринінің профилактикалық дозасын соңғы енгізу мен инені немесе катетерді орнату арасында кем дегенде 12 сағат уақыт аралығы сақталуы тиіс.

Үздіксіз емшаралар кезінде катетерді шығарып алуды да 12 сағат өткен соң барып жүргізген дұрыс. Креатинин клиренсі 15-30 мл/мин пациенттерде пункция жасау/катетерді орнату немесе оны шығарып алуды жүргізу алдындағы осы уақыт аралығының 24 сағатқа дейін екі еселенуін сақтау керек. 2 000 ХБ (20 мг) натрий эноксапаринін (операция басталуынан 2 сағат бұрын) операция алдында қолдану нейроксиальді анестезиямен үйлесімсіз.

- *Емдік дозалар*

Натрий эноксапаринінің емдік дозасын соңғы енгізу мен инені немесе катетерді орнату арасында кем дегенде 24 сағат уақыт аралығы сақталуы тиіс (4.3 бөлімді қараңыз).

Үздіксіз емшаралар кезінде катетерді шығарып алуды да 24 сағаттан ерте жүргізбеген дұрыс.

Креатинин клиренсі 15-30 мл/мин пациенттерде пункция жасау/катетерді орнату немесе шығарып алуды жүргізу алдындағы осы уақыттың кем дегенде, 48 сағатқа дейін екі еселенуін сақтау керек.

Тәуліктік дозаларын (яғни, тәулігіне екі рет 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) немесе тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг)) қабылдап жүрген пациенттер катетерді орнату немесе шығарып алу алдында жеткілікті уақыт аралығын қамтамасыз ету үшін натрий эноксапаринінің екінші дозасын өткізіп жіберуі тиіс.

Осы уақыт өткеннен кейін анти-Ха деңгейлері әлі де анықталады, ал бұл нейроксиальді гематоманы жоққа шығаруға кепіл бола алмайды.

Алайда, катетерді шығарып алғаннан кейін натрий эноксапаринінің келесі дозасын енгізу уақыты бойынша нақты ұсынымдар беру мүмкін болмағанымен, жұлын/эпидуральді пункциядан кейін немесе катетер шығарып алынғаннан кейін кемінде 4 сағаттық аралық өткенге дейін натрий эноксапаринін қолданудан аулақ болу керек. Аралық тромбоз қаупін, сондай-ақ жұлын-ми емшараларын жүргізу кезінде қан кету қаупін ескере отырып, әрі пациенттің қауіп факторларын ескерумен, пайда-қауіп бағалауға негізделуі тиіс.

*Тері астына енгізу техникасы*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- Препарат инъекциясын жатқан күйде орындаған дұрыс. Натрий эноксапаринін тері астына тереңдете енгізеді.

Алдын ала толтырылған 20 немесе 40 мг шприцтерді пайдаланған жағдайда препаратқа шығын келтірмеу үшін инъекция алдында шприцтен ауа көпіршіктерін шығармау керек. Енгізілетін препараттың мөлшері пациенттің дене салмағына қарай түзетуді талап еткен кезде, препараттың артық мөлшерін енгізер алдында алып тастап, талап етілетін көлемге жету үшін градуирленген алдын ала толтырылған шприцтерді пайдалану қажет. Кейбір жағдайларда шприцтегі бөліктерге байланысты дәлме-дәл дозаға жету мүмкін емес екенін ескеріңіз және мұндай жағдайда көлемі жақын бөлікке дейін дөңгелектенеді.

Инъекцияны пациентке іштің құрсақ жақтауының алдыңғы бөлігінде біресе сол жақ, біресе оң жақ алдыңғы бүйірдегі немесе артқы бүйірдегі қабырғасына кезек жүргізу керек. Инъекция жүргізгенде инені бүкіл ұзына бойына қолдың сұқ саусағы мен бас бармағының арасына қысқан терінің қатпарына перпендикуляр енгізген жөн. Бүкіл инъекция барысында терінің осы бөлігі саусақтар арасына қысылып тұруы тиіс.

Препаратты енгізгеннен кейін инъекция орнын уқаламау керек.

Автоматты қорғаныс жүйесімен жабдықталған, алдын ала толтырылған шприцтер бойынша ескерту: қауіпсіздік жүйесі инъекция соңында іске қосылады. Өз бетінше енгізген жағдайда пациент осы дәрілік заттың қаптамасына салынған қолдану жөніндегі нұсқаулықта көрсетілген нұсқауларды орындауы тиіс.

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- эноксапаринге, гепаринге немесе төмен молекулалы гепариндердің (ТМГ) басқа түрлерін қоса, оның туындыларына немесе 6.1 бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- анамнезінде соңғы 100 күн ішінде ауыр, иммунитетке байланысты гепарин-индукцияланған тромбоцитопенияның (ГИТ) болуы немесе айналымда антиденелер болғанда (4.4 бөлімді қараңыз)
- белсенді клиникалық мәнді қан кетулер және қан кету қаупі жоғары басқа жай-күйлер, оның ішінде: таяуда өткерген геморрагиялық инсульт, асқазан-ішек жолының ойық жаралы ауруы, қан кету қаупі жоғары қатерлі жаңа түзілімнің болуы, миға, омыртқаға таяуда жасалған хирургиялық операция немесе офтальмологиялық операция, өңеш веналарының варикозды кеңеюі (немесе оған күмән болуы), туа біткен артерия-вена ақауы, тамырлар аневризмалары немесе ірі омыртқаішілік немесе миішілік тамырлар аномалиялары
- натрий эноксапаринін алдыңғы 24 сағат бойы емдеуге қолдану кезіндегі жұлындық немесе эпидуральді анестезия немесе жергілікті аймақтық анестезия (4.4 бөлімді қараңыз).

### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

*Жалпы ақпарат*

Натрий эноксапаринін басқа төмен молекулалы гепариндермен өзара алмастыру ретінде (бірлігіне бірлігін) пайдалануға тыйым салынады. Бұл дәрілік препараттар

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

өндіру үдерісі, молекула салмағы, спецификалық анти-Ха белсенділігі және анти-IIa белсенділігі, дозалау бірліктері, дозалау режимі және клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша өзгешеленеді. Бұл олардың фармакокинетикасындағы және биологиялық белсенділігіндегі (мысалы, тромбинге қарсы белсенділік және тромбоциттермен өзара әрекеттесу) айырмашылықтарға алып келеді. Сондықтан ерекше назар аудару және әр дәрілік препарат үшін спецификалық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қадағалау талап етіледі.

*Анамнездегі гепарин-индукцияланған тромбоцитопения (>100 күн)*

Натрий эноксапаринін анамнезінде соңғы 100 күн ішінде иммунитетке байланысты гепарин-индукцияланған тромбоцитопениясы (ГИТ) бар пациенттерде немесе айналымда антиденелер болғанда қолдану қарсы көрсетілді (4.3 бөлімді қараңыз). Айналымдағы антиденелер бірнеше жыл бойы сақталуы мүмкін.

Натрий эноксапаринін анамнезінде айналымдағы антиденелерсіз гепарин-индукцияланған тромбоцитопения (>100 күн) туралы мәліметтер бар пациенттерде ерекше сақтықпен қолдану керек. Натрий эноксапаринін осындай жағдайда қолдану шешімі пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалаудан кейін және баламалы гепариндік емес ем түрін (мысалы, натрий данапароиды немесе лепирудин) қолдану мүмкіндігін қарастырудан кейін ғана қабылдануы тиіс.

*Тромбоциттер санын мониторингтеу*

Төмен молекулалы гепариндер енгізілгенде антиденеге байланысты гепарин-индукцияланған тромбоцитопения қаупі де бар. Әдетте, тромбоцитопения натрий эноксапаринімен емдеудің басталуынан кейін 5-ші және 21-ші күндер аралығындағы кезеңде туындайды.

Гепарин-индукцияланған тромбоцитопения дамуының қаупі операциядан кейінгі пациенттерде, көбінесе жүрекке операциядан кейін және қатерлі жаңа түзілімі бар пациенттерде жоғары.

Сондықтан, натрий эноксапаринімен емнің басталуына дейін және одан әрі емдеу кезінде жүйелі түрде тромбоциттер санын өлшеу ұсынылады.

Гепарин-индукцияланған тромбоцитопенияны көрсететін клиникалық симптомдар (артерия және/немесе вена тромбозының кез келген жаңа көрінісі, инъекция енгізген жердегі терінің кез келген ауырсынулы зақымдануы, емдеуге кез келген аллергиялық немесе анафилаксиялық реакциялар) бар болса, тромбоциттер санын өлшеу қажет. Пациенттер осы симптомдардың туындауы мүмкін екенінен хабардар болуы тиіс, ал егер олар пайда болса, пациенттер бұл жөнінде өзінің емдеуші дәрігеріне мәлімдеуі тиіс.

Тәжірибеде, егер тромбоциттер санының расталған елеулі төмендеуі орын алса (бастапқы мәнінен 30-50%), натрий эноксапаринімен емдеуді дереу тоқтату және пациентті гепариндік емес антикоагулянттармен басқа баламалы емге көшіру керек.

*Қан кету*

Басқа антикоагулянттарды қолдану кезіндегідей, кез келген жерден қан кету дамуы мүмкін. Қан кету дамығанда оның шығу көзін тауып, тиісті ем жүргізу қажет.

Кез келген антикоагулянттық ем кезіндегідей, натрий эноксапаринін қан кету ықтималдығы жоғары келесі жай-күйлерде сақтықпен қолдану керек:

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- гемостаз бұзылуы
- анамнездегі пептидтік ойық жара
- таяуда өткерген ишемиялық инсульт
- ауыр артериялық гипертензия
- таяуда өткерген диабеттік ретинопатия
- неврологиялық немесе офтальмологиялық операция
- гемостаз жүйесіне әсер ететін препараттарды бір мезгілде қабылдау (4.5 бөлімді қараңыз).

*Жұлындық/Эпидуральді анестезия немесе люмбальді пункция*

*Люмбальді пункцияны, жұлын немесе эпидуральді анестезияны бастан өткерген пациенттерде төмен молекулалы гепарин инъекциясы мен эпидуральді катетерді немесе инені енгізу / шығарып алу арасында профилактикалық доза үшін кемінде 12 сағат және емдік доза үшін 24 сағат өтуі тиіс. Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ұзақ уақыт аралығын қарастыруға болады. Пациенттерді неврологиялық бұзылыстың белгілері мен симптомдары үшін жиі бақылау керек. Неврологиялық қауіп болған жағдайда жедел ем қажет.*

Натрий эноксапаринінің емдік дозаларын енгізуден кейін 24 сағат ішінде жұлындық/эпидуральді анестезия мен люмбальді пункция жасауға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

Жұлындық/эпидуральді анестезия немесе жұлынға пункция жасау кезінде натрий эноксапаринін қолданғанда нейроаксиальді гематомалар жағдайлары хабарланды, ол ұзаққа созылатын немесе қайтымсыз салданудың дамуына әкелді. Натрий эноксапаринін тәулігіне бір рет 4 000 ХБ (40 мг) немесе одан төмен дозаларда қолдану кезінде осындай құбылыстардың даму қаупі төмендейді. Операциядан кейін ішке енетін эпидуральді катетерлерді пайдаланғанда, гемостазға әсер ететін қосымша препараттарды (мысалы, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды) бір мезгілде қолданғанда, жарақаттық немесе қайталанған эпидуральді немесе жұлын-ми пункциясында, сондай-ақ омыртқасына операция жасалған немесе омыртқа деформациясы бар пациенттерде қауіп артады.

Натрий эноксапаринін қолданумен және бір мезгілде эпидуральді немесе жұлындық анестезия/анальгезия немесе люмбальді пункция жасаумен байланысты болуы мүмкін қан кету қаупін төмендету үшін натрий эноксапаринінің фармакокинетикалық бейінін ескеру қажет (5.2 бөлімді қараңыз). Эпидуральді катетерді орнату немесе шығарып алу (немесе люмбальді пункция) натрий эноксапаринінің төмен антикоагулянттық әсерімен жасалғаны дұрыс; алайда, әр пациенттегі барынша төмен антикоагулянттық әсерге жетудің дәл уақыты белгісіз. Креатинин клиренсі 15-30 мл/минут пациенттер үшін қосымша шаралар қабылдау қажет, өйткені натрий эноксапаринінің шығарылуы оларда ұзағырақ болып табылады (4.2 бөлімді қараңыз).

Егер дәрігердің тағайындауы бойынша эпидуральді немесе жұлындық анестезия/анальгезия немесе люмбальді пункция жасалғанда антикоагулянттық ем қолданылса, мыналар сияқты кез келген неврологиялық белгілер мен симптомдарды анықтау үшін пациентке ерекше мұқият қадағалау қажет: арқаның орта тұсының

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

ауыруы, сенсорлық және моторлық функциялардың бұзылуы (аяқтардың жансыздануы немесе әлсіздігі), ішек және/немесе қуық функциясының бұзылуы. Жоғарыда сипатталған белгілер мен симптомдардың кез келгені туындағанда дереу дәрігерді хабарландыру қажеттілігі жөнінде пациентке нұсқау беру қажет. Жұлын-ми гематомасына тән белгілер мен симптомдар анықталғанда, осылай емдеу неврологиялық асқынулардың алдын алмаса немесе баса алмаса да, қажет болса, жұлын-ми декомпрессиясын қоса, шұғыл диагностикалау және емдеу қажет.

#### *Тері некрозы/тері васкулиті*

Төмен молекулалы гепариндерді қолданғанда тері некрозы және тері васкулиті жағдайлары хабарланды. Ондай жағдайда емдеуді дереу тоқтату қажет.

#### *Тері арқылы коронарлық ревазуляризациялау (ТКР) емшаралары*

Тұрақсыз стенокардия, ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісі және ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу кезінде тері арқылы коронарлық араласудан кейін қан кету қаупін азайту үшін натрий эноксапарині дозаларының арасында ұсынылатын аралықтарды қатаң қадағалау қажет. ТКР емшарасынан кейін пункция орнында болатын гемостазға жету маңызды. Қорғағыш құрылғы қолданылған жағдайда өткізгішті (интродьюсер) кідіріссіз шығарып алуға болады. Қолмен компрессиялау әдісі қолданылған жағдайда өткізгіш (интродьюсер) натрий эноксапаринінің тері астына/вена ішіне жасалған соңғы инъекциясынан кейін 6 сағаттан соң алып тасталуы тиіс. Егер натрий эноксапаринімен ем жалғасса, келесі дозасы өткізгішті (интродьюсер) алып тастаудан кейін 6-8 сағат өткен соң барып енгізілуі тиіс. Енгізілген жерде қан кету немесе гематома түзілу белгілерінің бар-жоғын бағалау керек.

#### *Жедел инфекциялық эндокардит*

Гепаринді, әдетте, миға қан құйылу қаупімен байланысты жедел инфекциялық эндокардиті бар пациенттерге қолдану ұсынылмайды. Егер осылай қолдану абсолютті қажеттілік саналса, пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалаудан кейін ғана шешім қабылдануы тиіс.

#### *Жүректің механикалық жасанды клапандары бар жүкті әйелдер*

Механикалық жасанды жүрек клапандары бар жүкті әйелдерде натрий эноксапаринін тромб түзілуінің профилактикасы үшін қолдану жеткілікті зерттелмеді. Тромбоэмболия қаупін төмендету үшін механикалық жасанды жүрек клапандары бар, натрий эноксапаринін (100 ХБ/кг (1 мг/кг) күніне екі рет) алған жүкті әйелдер қатыстырылған клиникалық зерттеуде 8 әйелдің 2-де тромбоздар дамып, шарана мен ананың өліміне ұласқан клапан обструкциясына алып келді. Тромбопрофилактика үшін натрий эноксапаринімен ем алған механикалық жасанды жүрек клапандары бар жүкті әйелдерде жүрек клапандарының тромбозы туралы маркетингтен кейінгі жекелеген хабарламалар бар. Механикалық жасанды жүрек клапандары бар жүкті әйелдерде тромбоэмболияның даму қаупі жоғары болады.

#### *Зертханалық тестілер*

Вена тромбоэмболиясының профилактикасында қолданылатын дозаларда натрий эноксапарині қан кету уақытына және қан ұюының жалпы көрсеткіштеріне, сондай-ақ

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

тромбоциттер агрегациясына немесе олардың фибриногенмен байланысуына елеулі ықпал етпейді.

Дозаны арттырғанда ішінара белсенділенген тромбопластин уақыты (ІБТУ) және қан ұюының белсенділену уақыты (ҚҰБУ) ұзаруы мүмкін. ІБТУ және ҚҰБУ ұзаруы натрий эноксапаринінің тромбозға қарсы белсенділігінің артуына тікелей тәуелділікте болмайды, сондықтан осы көрсеткіштер натрий эноксапаринінің белсенділігін мониторингтеуге сай келмейді.

#### *Жүректің механикалық жасанды клапандары*

Механикалық жасанды жүрек клапандары бар пациенттерде натрий эноксапаринін тромб түзілуінің профилактикасында қолдану жеткілікті зерттелмеді. Механикалық жасанды жүрек клапандары бар пациенттерде тромбопрофилактикаға арналған натрий эноксапаринімен ем аясында жасанды жүрек клапандарының тромбозы дамыған бірлі-жарым жағдайлар тіркелді. Жасанды жүрек клапандары тромбозының дамуына ықпал ететін, негізгі ауруды қоса, аралас факторлардың болуына орай әрі клиникалық деректер жетімсіздігінен бұл хабарламаларды бағалау шектеулі. Жүкті әйелдердегі тромбоздың ана мен шарананың өліміне әкелген осындай жағдайларының кейбіреуі сипатталды.

#### *Егде жастағы пациенттердегі қан кетулер*

Егде жастағы пациенттерде препаратты профилактикалық дозаларда қолданғанда қан кету дамуының жоғары қаупі бақыланбады. Егде жастағы пациенттерде (әсіресе, 80 жастағы және одан асқан пациенттерде) препаратты емдік дозаларда қолданғанда қан кетудің даму қаупі жоғары болады. ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісінен емделіп жүрген 75 жастан асқан пациенттерде мұқият қадағалап отыру және дозаны азайту мүмкіндігі ұсынылады (4.2 және 5.2 бөлімді қараңыз).

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде натрий эноксапаринінің жүйелі экспозициясының ұлғаюы нәтижесінде қан кетудің даму қаупі бар. Осындай пациенттерде мұқият бақылау және анти-Ха белсенділігін өлшеу арқылы биологиялық мониторинг өткізуді қарастыру ұсынылады (4.2 және 5.2 бөлімді қараңыз).

Гемодиализ жүргізгенде қанайналымның экстракорпоральді шеңберінде тромб түзілуінің профилактикасынан тыс, қауым туралы деректер болмауына байланысты, натрий эноксапарині бүйрек ауруының терминалдық сатысындағы (креатинин клиренсі < 15 мл/мин) пациенттерге ұсынылмайды.

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде (креатинин клиренсі 15-30 мл/мин) препаратты профилактикалық та, емдік те қолдану кезінде дозаға түзету жүргізу ұсынылады, өйткені натрий эноксапаринінің экспозициясы едәуір ұлғайған.

Бүйрек функциясының орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) және жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Қан кетудің жоғары ықтималдығына байланысты, бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде натрий эноксапаринін абайлап қолдану керек. Бауыр циррозы бар

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

пациенттерде анти-Ха белсенділігі деңгейлеріне мониторинг негізінде дозаны түзету сенімсіз болады және ұсынылмайды (5.2 бөлімді қараңыз).

#### *Төмен дене салмағы*

Дене салмағы төмен (45 кг-ден аз) әйелдерде және дене салмағы төмен (57 кг-ден аз) ерлерде профилактикалық (дене салмағы есебімен түзетілмеген) дозаларда натрий эноксапарині экспозициясының ұлғаюы қан кетудің жоғары даму қаупіне әкелуі мүмкін. Осындай пациенттердің жай-күйін мұқият бақылау ұсынылады (5.2 бөлімді қараңыз).

#### *Семіздік бар пациенттер*

Семіздікке шалдыққан пациенттер тромбоздың даму қаупі жоғары топта болады. Семіздігі бар (ДСИ 30 кг/м<sup>2</sup> аса) пациенттерде эноксапаринді профилактикалық дозаларда қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі соңына дейін анықталмады әрі дозасын түзету мәселесі жөнінде ортақ пікір жоқ. Осы пациенттерді тромбоздың симптомдары мен белгілерінің дамуы тұрғысынан мұқият қадағалау керек.

#### *Гиперкалиемия*

Гепариндер бүйрек үсті бездері қыртысымен альдостерон секрециялануын бәсеңдетуі мүмкін, бұл калий деңгейін арттыратын дәрілік препараттар қабылдап жүрген (4.8 бөлімді қараңыз), атап айтқанда, қант диабеті, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, бұрын болған метаболизмдік ацидозы бар пациенттерде гиперкалиемияға әкеледі (4.5 бөлімді қараңыз). Плазмадағы калий деңгейін, әсіресе, қауіп тобында болатын пациенттерде жүйелі тексеру қажет.

#### *Қадағалануы*

Төмен молекулалы гепариндер – бұл биологиялық дәрілік препараттар. Төмен молекулалы гепариндердің қадағалануын жақсарту үшін медициналық қызметкерлерге енгізілген препараттың саудалық атауын және партия нөмірін пациент картасына жазып қоюға кеңес беріледі.

#### *Натрий*

Препарат құрамында бір реттік дозада 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни ол натрийсіз препарат болып саналады.

## **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

### *Бір мезгілде қолдану ұсынылмайды*

- *Гемостазға әсер ететін дәрілік препараттар (4.4 бөлімді қараңыз)*

Натрий эноксапаринімен емдеудің басталуына дейін, оларды қолдану қатаң көрсетілген жағдайларды қоспағанда, гемостазға әсер ететін кейбір препараттарды қабылдауды тоқтату ұсынылады. Егер натрий эноксапаринінің осы препараттармен біріктірілімі көрсетілсе, онда натрий эноксапаринін мұқият клиникалық қадағалаумен және тиісті зертханалық көрсеткіштерді мониторингтеумен қолдану керек.

Осындай заттарға келесі препараттар жатады:

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- жүйелі салицилаттар, ацетилсалицил қышқылы (қабынуға қарсы дозасы) және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар, кеторолакты қоса;
- басқа тромболитиктер (альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) және антикоагулянттар (4.2 бөлімді қараңыз).

Бір мезгілде сақтықпен қолдану

Келесі препараттарды натрий эноксапаринімен бір мезгілде сақтықпен қолдануға болады:

*Гемостазға әсер ететін басқа препараттар:*

- тромбоциттер агрегациясының тежегіштері, оның ішінде агрегантқа қарсы дозадағы ацетилсалицил қышқылы (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин, жедел коронарлық синдромда қан кету қаупімен байланысты көрсетілген Пв/Ша гликопротеин рецепторларының антагонистері,
- декстран 40,
- жүйелі глюкокортикоидтар.

*Калий деңгейін жоғарылататын препараттар:*

- сарысудағы калий деңгейін арттыратын препараттарды натрий эноксапаринімен бір мезгілде мұқият клиникалық қадағалаумен және зертханалық көрсеткіштерді бақылаумен қолдануға болады (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Репродуктивті жастағы әйелдер / контрацепция*

Эксперименттік зерттеулер фетоуыттылықты немесе тератогенділікті анықтаған жоқ.

*Жүктілік*

Натрий эноксапаринінің адамдағы жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезінде плаценталық бөгет арқылы өтетіні туралы дәлелді деректер жоқ. Жүктіліктің бірінші триместріне қатысты сәйкес ақпарат жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеулер фетоуыттылық және тератогенділік дәлелдерін көрсетпеді (5.3 бөлімді қараңыз), сондай-ақ деректер эноксапариннің плацента арқылы тым аз өтетінін көрсетеді.

Натрий эноксапаринін жүктілік кезінде оны қолданудың дәрігер белгілеген тегеурінді қажеттілігі болған жағдайларда ғана қолдану керек.

Натрий эноксапаринін қабылдайтын жүкті әйелдер қан кету белгілерінің немесе шамадан тыс антикоагуляция тұрғысынан мұқият қадағалануы тиіс, геморрагиялық қауіп туралы хабардар ету керек. Әйелдерге қан кету қаупі туралы ескерту қажет. Жалпы алғанда, жүрек клапандары протезі бар жүкті әйелдерде бақыланатын жағдайларды қоспағанда, жүкті емес әйелдердегі қауіппен салыстырғанда қан кету, тромбоцитопения және остеопороз қаупінің артуын нақты айғақтайтын дәлелдер жоқ (4.4 бөлімді қараңыз).

Эпидуральді анестезия жоспарланғанда емшараға дейін натрий эноксапаринімен емдеуді тоқтату ұсынылады (4.4 бөлімді қараңыз).

*Бала емізу*

Өзгермеген натрий эноксапаринінің әйелдің емшек сүтіне бөліну-бөлінбеуі белгісіз. Емізетін егеуқұйрықтарда эноксапарин немесе оның метаболиттерінің сүтпен сіңуі өте

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

төмен. Натрий эноксапаринінің пероральді сіңу ықтималдығы аз. Бала емізу кезінде Энокс қолдануға болады.

#### *Фертильділік*

Натрий эноксапарині бойынша фертильділікке қатысты клиникалық және клиникаға дейінгі деректер жоқ (5.3 бөлімді қараңыз).

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Натрий эноксапарині көлік құралдарын және аса қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді.

#### **4.8 Жағымсыз реакциялар**

##### *Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы*

Натрий эноксапарині клиникалық зерттеулерде натрий эноксапаринін алған 15 000-нан астам пациентте бағаланды. Олар тромбозмболиялық асқынудың қаупі бар пациенттерде ортопедиялық немесе абдоминальді операциялардан кейін терең вена тромбозының профилактикасы мақсатында 1776 жағдайды, жедел ауруы бар және қозғалысы елеулі шектеулі пациенттерде терең вена тромбозының профилактикасы үшін 1169 жағдайды, өкпе артериясы тромбэмболиясымен немесе онсыз терең вена тромбозын емдеу үшін 559 жағдайды, тұрақсыз стенокардияны және Q тісінсіз миокард инфарктісін емдеу үшін 1578 жағдайды және ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу үшін 10 176 жағдайды қамтыды.

Осы клиникалық зерттеулер кезінде натрий эноксапаринін қолдану режимі көрсетілімдерге байланысты өзгеріп отырады. Жедел ауруы және қимыл-қозғалысының қатты шектелісі бар пациенттерде немесе операциядан кейінгі терең веналар тромбозының профилактикасында натрий эноксапаринінің дозасы тәулігіне бір рет тері астына 4 000 ХБ (40 мг) құрады. Өкпе артериясының тромбэмболиясымен немесе онсыз терең веналар тромбозын емдеу кезінде пациенттер натрий эноксапаринін немесе әр 12 сағат сайын 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тері астылық дозасын немесе тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) теріастылық дозасын қабылдады. Клиникалық зерттеулерде тұрақсыз стенокардия мен Q тісінсіз миокард инфарктісін емдеуге арналған дозалар әр 12 сағат сайын тері астына 100 ХБ/кг (1 мг/кг) құрады, ал ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеудің клиникалық зерттеулерінде натрий эноксапарині вена ішіне болысты 3 000 ХБ (30 мг) енгізіліп, одан кейін әр 12 сағат сайын тері астына 100 ХБ/кг (1 мг/кг) енгізумен жалғасады.

Клиникалық зерттеулерде ең көп жиі реакциялары қан кетулер, тромбоцитопения және тромбоцитоз болды (4.4 бөлімді қараңыз) және төменде «Жеке дара жағымсыз реакциялар сипаттамасында» баяндалды.

Клиникалық зерттеулерде анықталған және тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде тіркелген басқа жағымсыз реакциялар (\* белгісі тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінен алынған реакцияны білдіреді) төменде берілген.

*Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан*

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*< 1/100-ге дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).*

*Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Жіі*

- қан кету, геморрагиялық анемия\*, тромбоцитопения, тромбоцитоз

*Сирек*

- эозинофилия\*, тромбозбен бірге иммуноаллергиялық тромбоцитопения жағдайлары; кейбір жағдайларда тромбоз ішкі ағзалардың инфарктісімен немесе аяқ-қол ишемиясымен асқынған (4.4 бөлімді қараңыз)

*Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар*

*Жіі*

- аллергиялық реакция

*Сирек*

- анафилаксиялық /анафилактоидтық реакциялар, шокты\* қоса

*Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Жіі*

- бас ауыру\*

*Тамырлар тарапынан бұзылулар*

*Сирек*

- жұлындық гематома\* (немесе нейроксиальді гематома), бұл ұзаққа созылатын немесе қайтымсыз салдануды қоса, ауырлық дәрежесі әртүрлі неврологиялық бұзылулардың дамуына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз)

*Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*

*Өте жиі*

- бауыр энзимдері санының көбеюі (ең алдымен, қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе жоғары трансаминазалар)

*Жіі емес*

- бауырдың гепатоцеллюлярлы зақымдануы\*

*Сирек*

- бауырдың холестаздық зақымдануы\*

*Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар*

*Жіі*

- есекжем, қышыну, эритема

*Жіі емес*

- буллезді дерматит

*Сирек*

- алопеция\*, тері васкулиті\*, әдетте инъекция орнында пайда болатын тері некрозы\* (осы құбылыстардың алдында, әдетте, пурпура немесе инфильтрацияланған және ауырсындыратын эритематозды түйіндақтар болды), препарат инъекциясы орнындағы түйіндер\* (эноксапариннің киста тәрізді капсулалануы болып табылмайтын қабынған түйіндер), олар бірнеше күннен кейін жоғалады және препаратты тоқтатуға негіз бола алмайды

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар*

*Сирек*

- ұзақ емнен кейінгі (3 айдан астам) остеопороз\*

*Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар*

*Жиі*

- инъекция орнындағы гематомалар, инъекция салған жердің ауыруы, инъекция орнындағы басқа реакция (ісіну, қан кету, жоғары сезімталдық, қабыну, ауқымды түзілімдер, инъекция орнындағы ауыру немесе реакция)

*Жиі емес*

- жергілікті тітіркену, инъекция орнындағы тері некрозы

*Зертханалық деректер*

*Сирек*

- гиперкалиемия\*(4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

*Жеке-дара жағымсыз реакциялар сипаттамасы*

*Қан кету*

Ең көп жиі кездескен жағымсыз құбылыс қан кетулер болды. Оларға пациенттердің 4,2%-да (хирургиялық пациенттер) білінген ауқымды қан кетулер жатады. Осы жағдайлардың кейбіреуі өлімге ұшырататын сипатта болды. Хирургиялық пациенттерде қан кету зор ауқымды болып саналды:

- егер қан кетуден елеулі клиникалық жай-күй туындаса

- егер гемоглобин деңгейінің  $\geq 2$  г/дл төмендеуімен немесе 2 немесе одан көп бірлікте қан препараттарын құюмен қатар жүрсе

- ішперде артына немесе бассүйекішілік қан кетулер

Басқа антикоагулянттармен болған жағдайдағы сияқты, қан кету сонымен байланысты қауіп факторлары болғанда туындауы мүмкін, мынадай:

- қанағыштыққа бейім органикалық зақымданулар

- инвазиялық емшаралар немесе гемостазға әсер ететін дәрілік заттарды қатарлас қолдану (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Жүйелік-орган класы	Хирургия-лық пациенттердегі профилактика	Терапия-лық пациенттердегі профилактика	ӨАТЭ-мен немесе онсыз жүретін терең веналар тромбозын емдеу	Тұрақсыз стенокардиясы және Q тісінсіз жедел миокард инфарктісі бар пациенттерді емдеу	ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісі бар пациенттерді емдеу
<i>Қан және лимфа жүйесі тарапынан</i>	<i>Өте жиі қан кету<sup>a</sup> Сирек ішперде</i>	<i>Часто қан кету<sup>a</sup></i>	<i>Өте жиі қан кету<sup>a</sup> Жиі емес</i>	<i>Өте жиі қан кету<sup>a</sup> Сирек ішперде</i>	<i>Өте жиі қан кету<sup>a</sup> Жиі емес бассүйекіші</i>

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

<i>бұзылулар</i>	артына қан кету		бассүйекшілік қан кету, ішперде артына қан кету	артына қан кету	лік қан кету, ішперде артына қан кету
------------------	-----------------	--	---	-----------------	---------------------------------------

<sup>a</sup>: мысалы, гематома, экхимоз (инъекция орындарын қоспағанда), жарақат гематомасы, гематурия, мұрыннан қан кету және асқазан-ішектен қан кету

### Тромбоцитопения және тромбоцитоз

Жүйелік-орган класы	Хирургиялық пациенттердегі профилактика	Терапиялық пациенттердегі профилактика	ӨАТЭ-мен немесе онсыз жүретін терең веналар тромбозын емдеу	Тұрақсыз стенокардиясы және Q тіссіз жедел миокард инфарктісі бар пациенттерді емдеу	ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісі бар пациенттерді емдеу
<i>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар</i>	<i>Өте жиі</i> тромбоцитоз <sup>б</sup> <i>Жиі</i> тромбоцитопения	<i>Жиі емес</i> тромбоцитопения	<i>Өте жиі</i> тромбоцитоз <sup>б</sup> <i>Жиі</i> тромбоцитопения	<i>Жиі емес</i> тромбоцитопения	<i>Жиі</i> тромбоцитоз <sup>б</sup> Тромбоцитопения  <i>Өте сирек</i> иммундық-аллергиялық тромбоцитопения

<sup>б</sup>: (тромбоциттер саны > 400 г/л)

### Балалар

Натрий эноксапаринінің қауіпсіздігі мен тиімділігі балаларда анықталмаған.

### **Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалануы**

*Симптомдары:* вена ішіне, экстракорпоральді немесе тері астына енгізу кезінде натрий эноксапаринімен кездейсоқ артық дозалану қан кетулерге әкелуі мүмкін. Тіпті үлкен дозаларын ішке қабылдау кезінде натрий эноксапаринінің сіңу ықтималдығы аз.

*Емі:* протаминді вена ішіне баяу енгізу арқылы антикоагулянттық әсерін едәуір бейтараптандыруға болады.

Протаминнің қажетті дозасы натрий эноксапаринінің енгізілген дозасына байланысты:

- натрий эноксапарині алдыңғы 8 сағат ішінде енгізілген жағдайда 1 мг протамин 100 ХБ (1 мг) натрий эноксапаринінің антикоагулянттық әсерін бейтараптандырады

- егер натрий эноксапарині протамин енгізуден 8 сағаттан көп уақыт бұрын енгізілсе немесе протаминнің екінші дозасы қажет екені анықталса, 100 ХБ (1 мг) натрий эноксапариніне 0.5 мг протамин инфузиясын енгізуге болады

- натрий эноксапарині инъекциясынан кейін 12 сағаттан соң протамин енгізу қажет болмауы мүмкін.

Алайда, тіпті протаминнің жоғары дозаларында натрий эноксапаринінің анти-Ха белсенділігі ешқашан толық бейтараптанбайды (ең көбі 60% жуық) (протамин тұздарын тағайындау туралы ақпаратты қараңыз).

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

#### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Тромбозға қарсы препараттар. Гепарин тобы. Эноксапарин. АТХ коды В01АВ05

#### *Фармакодинамикалық әсерлері*

Эноксапарин – бұл орташа молекулалық салмағы 4500 дальтонға жуық төмен молекулалы гепарин, онда стандартты гепариннің тромбозға қарсы және антикоагулянттық әсерлері өзара байланысты емес. Әсер етуші заты – натрий тұзы. Тазартылған жүйеде *in vitro* натрий эноксапарині анти-Ха белсенділігі жоғары (100 ХБ/мл жуық) және төмен анти-IIa немесе тромбинге қарсы белсенділікке (шамамен 28 ХБ/мл) 3,6 арақатынасында ие болады. Осы антикоагулянттық белсенділігі антитромбин III (АТ-III) арқылы әрекет етіп, адамдарда антикоагулянттық белсенділікті қамтамасыз етеді.

Анти-Ха/IIa белсенділіктен басқа, дені сау субъектілер мен пациенттерде де, эксперименттегі жануарларда да натрий эноксапаринінің қосымша тромбозға қарсы және қабынуға қарсы қасиеттері анықталды.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Бұл VIIa факторы сияқты басқа ұю факторларының АТ-III тәуелді тежелуін, тіндік фактор жолының эндогендік тежегішінің (ТФЖТ) босап шығу белсенділігін, сондай-ақ Виллебранд факторының тамырлар эндотелийінен қан ағымына босап шығу төмендеуін қамтиды. Бұл факторлар, жалпы алғанда, натрий эноксапаринінің антикоагулянттық әсерін қамтамасыз етеді.

Профилактикалық дозаларда натрий эноксапарині ішінара белсенділенген тромбопластин уақытына (ІБТУ) елеулі ықпалын тигізбейді. Емдік дозаларында ІБТУ белсенділігінің жоғарғы шегінде бақылану уақытынан 1,5-2,2 есе ұзаруы мүмкін.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

Хирургиялық араласумен байланысты вена тромбозы ауруларының профилактикасы

*Ортопедиялық операциялардан кейінгі вена тромбозының ұзартылған профилактикасы*

Ұршық буынын эндопротездеу операциясы жасалған пациенттерде ұзартылған профилактиканың салыстырмалы жасырын зерттеуінде ауруханада жатқан уақытта бастапқыда тері астына 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін қабылдаған вена тромбозы жоқ 179 пациент ауруханадан шығарылған соң 3 апта бойы күніне бір рет тері астына (n=90) 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін немесе плацебо (n=89) қабылдау режиміне рандомизацияланды. Ұзаққа созылатын профилактика кезіндегі терең веналар тромбозының жиілігі, плацебомен салыстырғанда, натрий эноксапарині үшін нақты төмен болды, өкпе артериясының тромбозы туралы хабарланбады. Күрделі қан кетулер болмады.

Тиімділігі туралы деректер төмендегі кестеде берілген.

	<b>Тәулігіне бір рет тері астына (n=90) 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапарині n (%)</b>	<b>Күніне бір рет тері астына плацебо n (%)</b>
<b>Ұзартылған профилактикамен ем қабылдаған барлық пациенттер</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Барлығы ВТЭ</b>	6 (6.6)	18 (20.2)
- Жалпы ВТЭ (%)	6 (6.6) *	18 (20.2)
- Проксимальді ВТЭ (%)	5 (5.6) #	7 (8.8)
* плацебомен салыстырғанда p мәні = 0,008		
# плацебомен салыстырғанда p мәні = 0,537		

Ауруханада жатқан уақытта бастапқыда тері астына 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін қабылдаған ұршық буынын эндопротездеу операциясы жасалған және вена тромбозы жоқ 262 пациент екінші салыстырмалы жасырын зерттеуде ауруханадан шығарылған соң 3 апта бойы күніне бір рет тері астына (n=131) 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапарині немесе плацебо (n=131) режиміне рандомизацияланды. Бірінші зерттеудегі сияқты, ұзаққа созылатын профилактика кезіндегі вена тромбозының жиілігі жалпы вена тромбозына арналғанындай плацебомен салыстырғанда, вена тромбозы үшін нақты төмен болды (натрий

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

эноксапарині: 21 [16%] плацебоға қарсы: 45 [34,4%];  $p=0,001$ ), сондай-ақ проксимальді терең веналар тромбозы үшін де нақты төмен болды (вена тромбоэмболиясы: 8 [6,1%] плацебоға қарсы: 28 [21,4%];  $p=<0,001$ ). Натрий эноксапарині тобы мен плацебо тобы арасында ауқымды қан кетулер ерекшеліктері анықталмады.

### **Онкологиялық операциялардан кейінгі терең веналар тромбозының ұзартылған профилактикасы**

Салыстырмалы жасырын көп орталықтық зерттеуде құрсақ қуысының немесе кіші жамбастың обыры себебімен жоспарлы операция жасалған 332 пациентте қауіпсіздігі мен тиімділігі тұрғысынан натрий эноксапаринімен профилактиканың төрт апталық және апталық режимі салыстырылды. Пациенттер 6-10 күн бойы күнделікті натрий эноксапаринін (4 000 ХБ (40 мг) тері астына қабылдады, ал одан кейін тағы 21 күн бойы кездейсоқ үлгіде натрий эноксапарині немесе плацебо тағайындалды. Егер вена тромбоэмболиясының симптомдары туындаса, екі жақты венография 25-ші және 31-ші күндер арасында жасалды. Пациенттер үш ай бойы қадағалауда болды. Құрсақ қуысының немесе кіші жамбастың обыры себебімен операциядан кейінгі төрт апта бойы натрий эноксапаринімен профилактика, бір апта бойы натрий эноксапаринімен жасалатын профилактикамен салыстырғанда, венографиямен анықталған тромбоздар жиілігін нақты төмендетті. Салыстырмалы жасырын фаза соңындағы вена тромбоэмболияларының жиілігі плацебо тобында 12,0% ( $n=20$ ) және натрий эноксапарині тобында 4,8% ( $n=8$ ) құрады;  $p=0,02$ . Бұл айырмашылық үш ай бойы сақталды [13,8% қарсы 5,5% ( $n=23$  қарсы 9),  $p=0,01$ ]. Салыстырмалы жасырын кезең немесе қадағалау кезеңінің бойына қан кетулер немесе басқа асқынулар жиілігінің қандай да бір айырмашылықтары болмады.

### Қимыл-қозғалыс шектелісін тудыруы күтілетін жедел ауруы бар пациенттердегі вена тромбоэмболиясының профилактикасы

Салыстырмалы жасырын көп орталықтық қатарлас топтық зерттеуде күніне бір рет тері астына 2 000 ХБ (20 мг) немесе 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапарині жедел ауру кезінде қимыл-қозғалысы қатты шектелген ( $\leq 3$  күн бойы  $<10$  метр қашықтықты жүріп өтумен айқындалатын) терапиялық пациенттердегі терең веналар тромбозының профилактикасында плацебомен салыстырылды. Осы зерттеуге вена тромбоэмболиясының, ең болмаса, бір факторының ( $\geq 75$  жас шамасы, обыр, осының алдындағы вена тромбоэмболиясы, семіздік, веналардың варикозды кеңеюі, гормональді ем, созылмалы жүрек немесе тыныс алу жеткіліксіздігі) болуымен; жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша III немесе IV класс), жедел тыныс алу жеткіліксіздігі немесе асқынып кеткен созылмалы тыныс алу жеткіліксіздігі, сондай-ақ жедел инфекция немесе жедел ревматизм бар пациенттер қамтылды.

Жалпы жиынтығы, зерттеуге 1102 пациент қосылды, ал 1073 пациент ем қабылдады. Емдеу 6-дан 14 күнге дейін жалғасты (орташа ұзақтығы 7 күн). Тәулігіне бір рет тері астына 4 000 ХБ (40 мг) дозада енгізілгенде натрий эноксапарині, плацебомен салыстырғанда, вена тромбоэмболияларының жиілігін нақты төмендетті. Тиімділігі туралы деректер төмендегі кестеде берілді.

	<b>Тәулігіне бір рет тері астына (n=90) 2 000</b>	<b>Тәулігіне бір рет тері астына (n=90) 4 000</b>	<b>Плацебо n (%)</b>
--	---	---	----------------------

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

	<b>ХБ (20 мг) натрий эноксапарині n (%)</b>	<b>ХБ (40 мг) натрий эноксапарині n (%)</b>	
<b>Жедел ауру кезеңіндегі барлық емделіп жазылған терапиялық пациенттер</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Барлығы ВТЭ (%)</b>	43 (15.0)	16 (5.5) *	43 (14.9)
- Жалпы ТВТ (%)	43 (15.0)	16 (5.5)	40 (13.9)
- Проксимальді ТВТ (%)	13 (4.5)	5 (1.7)	14 (4.9)
ВТЭ = Терең веналар тромбозын, өкпе артериясының тромбоэмболиясын және шығу тегі тромбоэмболиялық болып саналатын өлімді қамтитын вена тромбоэмболиясының құбылыстары. *плацебомен салыстырғанда р мәні 0,002			

Пациенттерді қосудан кейін шамамен 3 айдан соң вена тромбоэмболияларының жиілігі, плацебомен емдеу тобымен салыстырғанда, 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринімен емдеу тобында нақты төмен күйде қалды.

Жалпы және ауқымды қан кету жиілігі, тиісінше, плацебо тобында 8,6% және 1,1%, 2 000 ХБ (20 мг) натрий эноксапарині тобында 11,7% және 0,3%, ал 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапарині тобында 12,6% және 1,7% құрады.

#### Өкпе артериясының тромбоэмболиясымен немесе онсыз терең веналар тромбозын (ӨАТЭ) емдеу

Көп орталықтық қатарлас топтық зерттеуде өкпе артериясының тромбоэмболиясымен немесе онсыз жедел терең веналар тромбозы бар 900 пациент күніне бір рет тері астына (i) 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) натрий эноксапаринімен, әр 12 сағат сайын тері астына 100 ХБ/кг (1 мг/кг) натрий эноксапаринімен (ii) немесе үздіксіз инфузияға ұласатын (55-тен 85 секундқа дейінгі ІБТУ мәніне жету үшін енгізілді) венаішілік болуы гепаринмен (5 000 ХБ) (iii) стационарлық (стационар) емдеуге рандомизацияланды. Жалпы жиынтығы, 900 пациент зерттеуде рандомизацияланды, әрі пациенттердің бәрі емделіп жазылды. Барлық пациент сонымен қатар натрий эноксапаринінің немесе гепаринмен стандартты емнің басталуынан кейін 72 сағат ішінде басталып, 90 күн бойы жалғасумен натрий варфаринін қабылдады (доза 2,0-ден 3,0-ге Халықаралық қалыптасқан қатынасқа жету үшін протромбин уақытына сәйкес түзетілді). Натрий эноксапарині немесе гепаринмен стандартты ем кемінде 5 күн және натрий варфаринінің нысаналы халықаралық қалыптасқан қатынасқа жетуіне дейін тағайындалды. Натрий эноксапаринінің екі режимі де вена тромбоэмболиясының (терең веналар тромбозы және/немесе өкпе артериясының тромбоэмболиясы) қайталану қаупін төмендетуде

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

гепаринмен стандартты емге баламалы болды. Тиімділігі туралы деректер төмендегі кестеде берілген.

	Тәулігіне бір рет тері астына 150 ХБ (1,5 мг/кг) натрий эноксапарині n (%)	Күніне екі рет тері астына 1 000 ХБ (20 мг) натрий эноксапарині n (%)	Гепарин (ІБТУ) венаішілік еммен реттелді n (%)
<b>ӨАТЭ-мен немесе ӨАТЭ-сыз ТВТ бар барлық емделіп жазылған пациенттер</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Барлығы ВТЭ (%)</b>	13 (4.4)*	9 (2.9)*	12 (4.1)
- Тек ТВТ (%)	11 (3.7)	7 (2.2)	8 (2.8)
- Проксимальді ТВТ (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
- ӨАТЭ (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)
<p>ВТЭ = вена тромбоэмболиясы көрінісі (ТВТ және/немесе ӨАТЭ)  * жалпы вена тромбоэмболиясын емдеудегі айырмашылықтар үшін 95% сенім аралықтары мынаны құрайды:  - гепаринмен салыстырғанда, күніне бір рет натрий эноксапарині (-3,0-ден 3,5 дейін)  - гепаринмен салыстырғанда, әр 12 сағат сайын натрий эноксапарині (-4,2-ден 1,7 дейін).</p>			

Ауқымды қан кетулер, тиісінше, күніне бір рет 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) натрий эноксапарині тобында 1,7%, күніне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) натрий эноксапарині тобында 1,3% және гепарин тобында 2,1% құрады.

Тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу  
Ауқымды көп орталықтық зерттеуде тұрақсыз стенокардияның және Q тісінсіз миокард инфарктісінің жедел фазасында қамтылған 3171 пациент әр 12 сағат сайын 100 ХБ/кг (1 мг/кг) натрий эноксапаринімен немесе ІБТУ түзетуі жасалатын венаішілік фракцияланбаған гепаринмен бірге ацетилсалицил қышқылын (100-ден 325 мг дейін күніне бір рет) қабылдау үшін рандомизацияланды. Пациенттер клиникалық тұрақтануға, реваскуляризация емшараларына немесе ауруханадан шығуға дейін стационарда кемінде 2 күн және көп дегенде 8 күн емделуі тиіс. Пациенттер 30 күнге дейін қадағалауда болуы тиіс. Гепаринмен салыстырғанда, натрий эноксапарині 14-ші тәулікке қарай (қауіптің 16,2% салыстырмалы төмендеуі) стенокардия, миокард инфарктісі және өлімнің 19,8-дан 16,6% дейін төмендеуімен біріккен даму жиілігін нақты төмендетті. Осы біріккен жиілік төмендеуі 30 күн өткен соң да сақталды ( 23,3-дан 19,8% дейін; қауіптің 15% салыстырмалы төмендеуі).  
Тері астына инъекция салған жерде қан кету жиірек болса да, ауқымды қан кетулерге қатысты нақты өзгешеліктер көбірек болды.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу*

Ауқымды көп орталықтық зерттеуде фибринолиздік ем алуға сай келетін ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісі бар 20 479 пациент вена ішіне 3 000 ХБ (30 мг) бір реттік болуымен енгізілетін натрий эноксапаринін, оған қоса, кейіннен әр 12 сағат сайын 100 ХБ/кг (1 мг/кг) теріастылық инъекцияға ұласатын теріастылық 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозасын немесе 48 сағат бойы ІБТУ негізінде түзетілген венаішілік фракцияланбаған гепаринді алуға рандомизацияланды. Барлық пациент, кем дегенде, 30 күн бойы ацетилсалицил қышқылын да қабылдады. Натрий эноксапаринін дозалау стратегиясы бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттер мен жасы 75 жастан кем емес егде жастағы адамдар үшін түзетілді. Натрий эноксапаринінің теріастылық инъекциялары ауруханадан шығарылғанша немесе көп бегенде сегіз күн бойы (ертерек басталуына қарай) енгізілді.

Жасырын зерттелетін препарат көмегімен тромбозға қарсы демеу көрсетілетін 4716 пациентке тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) жасалды. Осылайша, натрий эноксапаринін алған пациенттер үшін алдыңғы зерттеулерде белгіленген сызба бойынша натрий эноксапаринінде (ауысусыз) тері арқылы коронарлық араласу жасалуы тиіс, яғни, егер соңғы тері астына енгізу баллон үрлеуге дейінгі 8 сағаттан аз болса, қосымша дозалауы жоқ, ал егер соңғы тері астына енгізу баллон үрлеуге дейінгі 8 сағаттан көп болса, 30 ХБ/кг (0,3 мг/кг) натрий эноксапаринін болуы енгізу болмайды.

Натрий эноксапарині, фракцияланбаған гепаринмен салыстырғанда, бастапқы соңғы нүкте – кез келген себептен болатын өлім немесе рандомизациядан кейінгі алғашқы 30 күнде қайталанған миокард инфарктісінің бірігу жиілігін салыстырмалы қауіптің 17% төмендеуімен нақты азайтты [натрий эноксапарині тобында 9,9%, фракцияланбаған гепарин тобындағы 12,0%-бен салыстырғанда] ( $p < 0,001$ ).

Бірқатар тиімділік нәтижелері үшін айқын натрий эноксапаринімен емдеу артықшылықтары, фракцияланбаған гепаринмен емдеумен салыстырғанда қайталанған миокард инфарктісінің салыстырмалы қауіптің 35% төмендеуі байқалған 48 сағат ішінде көрініс берді ( $p < 0,001$ ).

Бастапқы соңғы нүктеге натрий эноксапаринінің жағымды әсері, жасын, жынысын, инфаркт орналасуын, диабет анамнезін, алдыңғы миокард инфарктісінің анамнезін, енгізілген фибринолитик типін және зерттелетін препаратпен емделу уақытын қоса, барлық шешуші қосалқы топтарда салыстырмалы болды.

Рандомизациядан кейін 30 күн ішінде тері арқылы коронарлық араласу жасалған (салыстырмалы қауіптің 23 пайыз төмендеуі) немесе дәрі-дәрмекпен ем алған (салыстырмалы қауіптің 15 пайыз төмендеуі, өзара әрекеттесу үшін  $p=0,27$ ) пациенттерде фракцияланбаған гепаринмен салыстырғанда, емдеуде натрий эноксапаринінің едәуір артықшылығы аталды.

30-күндік біріккен соңғы нүкте - өлім, қайталанған миокард инфарктісінің немесе бассүйекішілік қан құйылу жиілігі (таза клиникалық пайда көрсеткіші ( $p < 0,0001$ ) натрий эноксапарині тобында (10,1%), гепарин тобымен салыстырғанда (12,2), нақты төмен болды, бұл қауіптің натрий эноксапаринімен емдеу пайдасына 17% салыстырмалы төмендеуі түрінде болады.

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Ауқымды қан кетулер жиілігі 30 күн өткен соң натрий эноксапарині тобында (2,1%), гепарин тобымен салыстырғанда (1,4%), нақты жоғары ( $p < 0,0001$ ). Асқазан-ішектен қан кетулер жиілігі, гепарин тобымен салыстырғанда (0,1%), натрий эноксапарині тобында жоғары (0,5%) болды, ал бассүйекшілік қан кетулер жиілігі екі топта да бірдей болды (гепаринмен 0,7%-ға қарсы натрий эноксапаринімен 0,8%).

Натрий эноксапаринінің алғашқы 30 күн ішінде байқалған бастапқы соңғы нүктеге жағымды әсері 12 ай қадағалау барысында сақталды.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Әдеби деректер негізінде бауыр циррозы бар пациенттерде (Чайлд-Пью бойынша В-С класы) 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін қолдану қақпа венасы тромбозының профилактикасында қауіпсіз әрі тиімді болып табылады. Әдебиет зерттеулеріне шектеу қойылуы мүмкін екенін атап өту керек. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде, осы пациенттерде қан кетудің жоғары даму ықтималдығы бар екендіктен (4.4 бөлімін қараңыз), әрі бауыр циррозы (Чайлд-Пью бойынша А, В және С класы) бар пациенттерде дозаны белгілеу бойынша қандай да бір ресми зерттеулер жүргізілмегендіктен, сақ болу керек.

## **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

### *Жалпы ақпарат*

Эноксапариннің фармакокинетикалық параметрлері препараттың тері астына бір реттік және қайталап енгізулерінен кейін және вена ішіне бір реттік инъекциясынан соң ұсынылған дозаларында плазмадағы анти-Х және анти-Па белсенділігінің уақытша динамикасы негізінде бағаланды. Анти-Ха және анти-Па фармакокинетикалық белсенділігін сандық анықтау валидацияланған амидолитикалық әдістермен жүргізілді.

### *Сіңірілуі*

Натрий эноксапаринін тері астына енгізуден кейін анти-Х белсенділігіне негізделген биожетімділігі 100% жуық құрайды. Әртүрлі дозалары мен дәрілік түрлерін және алуан түрлі емдеу сызбаларын қолдануға болады. Плазмада анти-Ха белсенділігінің орташа ең жоғарғы деңгейі тері астына енгізуден кейін 3-5 сағаттан соң байқалады және 2 000 ХБ, 4 000 ХБ, 100 ХБ/кг және 150 ХБ/кг (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг және 1.5 мг/кг) дозаларын бір рет тері астына енгізуден кейін, тиісінше, 0.2, 0.4, 1.0 және 1.3 анти-Ха ХБ/мл шамасына жетуге болады.

3 000 ХБ (30 мг) венаішілік болуы енгізу, одан кейін бірден 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тері астына әр 12 сағат сайын енгізіліп, анти-Ха белсенділіктің 1.16 ХБ/мл ( $n=16$ ) бастапқы ең жоғарғы деңгейін және тепе-теңдік күйдегі 88% деңгейге сәйкес келетін орташа экспозициясын берді. Тепе-теңдік күйіне емдеудің екінші күнінде жетеді.

Тері астына қайталап енгізуден кейін натрий эноксапарині тәулігіне 1 рет 4 000 ХБ (40 мг) және тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозада дені сау еріктілерде тепе-теңдік күйіне 2-ші күнге қарай жетеді, бұл ретте экспозиция коэффициенті бір рет енгізуден кейінге қарағанда, орта есеппен, 15% жоғары.

Тері астына тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) қайталап енгізуден кейін тепе-теңдік күйіне 3-4 күннен кейін жетеді, орташа экспозициясы бір рет енгізуден кейінгіге

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

қарағанда шамамен 65% жоғары, ал ең жоғарғы және ең төменгі концентрацияларының орташа мәндері, тиісінше, шамамен 1,2 және 0,52 ХБ/мл құрайды.

Енгізілген көлемі және 100-200 мг/мл диапазонынан асатын дозалар концентрациясы дені сау еріктілерде фармакокинетикалық параметрлерге ықпал етпеген.

Көрсетілген дозалау режимдерінде натрий эноксапаринінің фармакокинетикасы дозаға тәуелді сипатта болады.

Пациенттер топтарының ішіндегі немесе арасындағы ауытқу төмен. Тері астына қайталап енгізулерден кейін препарат жинақталмайды.

Тері астына енгізуден кейін қан плазмасында анти-Па белсенділігі анти-Ха белсенділігінен шамамен 10 есе төмен. Анти-Па белсенділігінің орташа ең жоғары деңгейі тері астына енгізуден кейін шамамен 3-4 сағаттан соң байқалады және тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) және тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозаларын қайталап енгізгенде, тиісінше, 0,13 ХБ/мл және 0.19 ХБ/мл мәндеріне жетуге болады.

#### *Таралуы*

Натрий эноксапарині анти-Ха белсенділігінің таралу көлемі шамамен 4,3 литр құрайды және қан көлеміне жуықтайды.

#### *Биотрансформациясы*

Натрий эноксапарині көбінесе бауырда метаболизденеді (төмен молекулалы, биологиялық белсенділігі өте төмен заттар түзілуімен десульфаттану және/немесе деполимеризациялану).

#### *Элиминациясы*

Натрий эноксапарині клиренсі төмен препарат болып табылады. Вена ішіне 150 ХБ /кг (1.5 мг/кг) дозада 6 сағат бойы енгізуден кейін плазмада анти-Ха клиренсінің орташа мәні 0,74 л/сағат құрайды.

Эноксапарин үшін тері астына бір реттік дозадан кейін 5 сағатқа жуық және препаратты көп рет дозалаудан кейін 7 сағатқа жуық жартылай шығарылу кезеңімен монофазалы шығарылу тән. Эноксапарин және оның метаболиттері бүйрек арқылы (қанықпайтын механизм) және өтпен шығарылады. Белсенді фрагменттердің бүйректік клиренсі енгізілген дозаның 10% жуығын, ал белсенді және белсенді емес компоненттерінің жалпы бүйректік экскрециясы енгізілген дозаның 40%-ын құрайды.

#### *Пациенттердің ерекше тобы*

##### *Егде жастағы пациенттер*

Қауымдық фармакокинетикалық талдау нәтижелерін негізге алғанда, бүйрек функциясы қалыпты кездегі жасырақ пациенттермен салыстырғанда, егде жастағы пациенттерде натрий эноксапаринінің кинетикалық бейіні ерекшеленбейді.

Алайда, бүйрек функциясының жас ұлғаюымен төмендейтіні белгілі екендіктен, егде жастағы пациенттерде натрий эноксапарині шығарылуының төмендеуін байқауға болады (4.2 бөлімін қараңыз).

##### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Күніне бір рет 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін қабылдаған үдемелі бауыр циррозы бар пациенттерде жүргізілген зерттеуде ең жоғары анти-Ха-белсенділігінің төмендеуі бауыр жеткіліксіздігі ауырлығының (Чайлд-Пью санаттары бойынша бағаланатын) артуымен байланысты болды. Осы төмендеу, бауыр жеткіліксіздігі бар

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

пациенттерде негізінен АТШ синтезінің төмендеуіне қатысты салдарлы болатын АТШ деңгейінің төмендеуімен байланысты болды.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Қан плазмасындағы анти-Ха клиренсі мен тепе-теңдік күйіндегі креатинин клиренсі арасында дозаға байланысты тәуелділік байқалды, бұл бүйрек функциясы төмендеп кеткен пациенттерде натрий эноксапарині клиренсінің төмендеуін көрсетеді. Фармакокинетикалық қисық астындағы аудан түрінде берілген анти-Ха әсері стационар жағдайында жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) және орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) бүйрек жеткіліксіздігінде тәулігіне бір рет тері астына қайталанатын 4 000 ХБ (40 мг) дозаларынан кейін мардымсыз артады. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде (креатинин клиренсі <30 мл/мин) тұрақты күйдегі фармакокинетикалық қисық астындағы ауданы, орта есеппен, 65% едәуір артады (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

#### *Дене салмағы*

Тері астына тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) қайталанған дозадан кейін, анти-Ха белсенділігінің орташа фармакокинетикалық қисық астындағы ауданы, артық дене салмағы жоқ бақыланатын субъектілермен салыстырғанда, артық дене салмағы бар (ДСИ 30-48 кг/м<sup>2</sup>) дені сау еріктілерде тепе-теңдік күйінде болымсыз жоғары болды, ал бұл ретте плазмадағы анти-Ха белсенділігінің ең жоғарғы деңгейі жоғарыламаған. Артық дене салмағы бар субъектілерде препаратты тері астына енгізу кезінде клиренсі (дене салмағы есебімен түзетілген) біршама аз.

Дене салмағын түзетусіз доза енгізгенде, онда 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін тері астына бір рет енгізуден кейін анти-Ха белсенділігі, дене салмағы қалыпты бақыланатын субъектілермен салыстырғанда, дене салмағы төмен (45 кг-ден аз) әйелдерде 52% жоғары және дене салмағы төмен (57 кг-ден аз) ерлерде 27% жоғары болатыны анықталды (4.4 бөлімді қараңыз).

#### *Гемодиализ*

Натрий эноксапаринінің фармакокинетикасы бір рет вена ішіне енгізгеннен кейін 25, 50 немесе 100 ХБ/кг (0,25, 0,50 немесе 1,0 мг/кг) бақылау популяциясының көрсеткіштеріне ұқсас болды, алайда фармакокинетикалық қисық астындағы ауданы бақылау тобындағыдан екі есе жоғары болды.

#### *Фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі*

Натрий эноксапарині мен тромболитиктер арасында оларды біріктіріп қолдану кезіндегі фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер анықталмады.

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Натрий эноксапарині *in vitro* тестілері негізінде, соның ішінде Эймс тесті, тышқандардың лимфома жасушаларының тікелей мутациясының тесті мутагендік белсенділікті көрсеткен жоқ, адам лимфоциттерінің *in vitro* хромосомалық аберрация тесті және егеуқұйрықтың сүйек кемігінің *in vivo* хромосомалық аберрация тесті негізінде кластогендік белсенділікті көрсеткен жоқ.

Буаз егеуқұйрықтар мен үй қояндарында натрий эноксапаринінің тәулігіне 30 мг/кг дейінгі тері асты дозаларын енгізу кезінде жүргізілген зерттеулер тератогендік

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

эсерлердің немесе фетоуыттылықтың қандай да бір дәлелдерін анықтаған жоқ. Натрий эноксапарині тері астына салынған 20 мг/кг/тәулікке дейінгі дозаларда еркек және ұрғашы егеуқұйрықтардың фертильділігіне немесе тұқым өрбіту функциясына әсер етпейтіні анықталды.

Егеуқұйрықтарда да, иттерде де теріастылық уыттылығына жүргізілген 13-апталық зерттеулерде 15 мг/кг/тәулік кезінде және егеуқұйрықтарда да, маймылдарда да теріастылық және венаішілік уыттылығына жүргізілген 26-апталық зерттеулерде 10 мг/кг/тәулік кезінде, натрий эноксапаринінің антикоагулянттық әсерлерінен тыс, жағымсыз әсерлерінің қандай да бір дәлелдері болмады.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1 Қосымша заттар тізбесі**

Инъекцияға арналған су

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

*Теріастылық инъекция:*

Басқа препараттармен араластыруға болмайды.

*Венаішілік (болюсті) инъекция (тек ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі кезіндегі көрсетілімдер үшін):*

Натрий эноксапаринін натрийдің физиологиялық ерітіндісімен (0.9%) немесе судағы 5% декстроза ерітіндісімен қауіпсіз енгізуге болады. (4.2 бөлімді қараңыз).

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

### **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Түпнұсқалық қаптамасында жарықтан қорғалған жерде 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Алдын ала толтырылған шприц бір рет қолдануға арналған.

Пайдаланылмаған препаратты утилизациялау керек.

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

Инъекцияға арналған 4000 анти-Ха ХБ, 6000 анти-Ха ХБ, 8000 анти-Ха ХБ ерітінді.

0.4 мл, 0.6 мл, 0.8 мл препараттан I типті түссіз шыны шприцтерде.

Бір шприцтен пластик контейнерге салады.

2 немесе 10 (4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл доза үшін) контейнерден медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан**

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

**немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.**

Ерекше талаптары жоқ.

Қолданылмаған кез-келген препарат немесе қалдықтар қолданыстағы заңнамаға сәйкес утилизациялануы керек.

#### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

#### **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

АТАБАЙ КИМБЯ САН. БЕ ТИДЖ. А.С

Acibadem, Koftuncu sok. No:1

34718 Kadıkoy, Стамбул, Түркия

тел: +90 (216) 326 69 65

факс: +90 (216) 340 13 77

[info@atabay.com](mailto:info@atabay.com)

#### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«WHITE SAIL басқарушы компаниясы» ЖШС

Қазақстан Республикасы, Алматы қ., 1 ш. а., 61/1 үй

Тел/факс: +7 777 727 27 07

Электрондық пошта: [whitesail20@mail.ru](mailto:whitesail20@mail.ru)

#### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

#### **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Бірінші тіркеу күні:

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн:

#### **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>

Решение: N079607

Дата решения: 25.09.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе