

核准日期： 2009年8月12日  
修改日期： 2011年8月8日  
2012年12月24日  
2013年5月16日  
2014年6月23日  
2015年4月29日  
2015年12月14日  
2018年2月26日  
2019年04月03日  
2019年06月28日  
2020年02月24日  
2020年11月05日  
2023年10月08日

### 依诺肝素钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警示语：椎管内血肿。**当实施椎管内麻醉（脊麻和硬膜外麻醉）或椎管穿刺时应注意，使用低分子肝素或肝素类物质预防血栓并发症的病人，有可能引起椎管内血肿，导致长期甚至永久性瘫痪，以上事件很少发生。放置硬膜外导管或反复硬膜外穿刺，合并使用影响止血功能的药物，如非甾体类抗炎药（NSAIDs）、血小板抑制剂或其它抗凝药物等，血肿发生率可能会更高。此种情况，应监测病人神经损害的症状和体征，如发现有可能损伤神经，应紧急处理。医生在对此类病人实施椎管内干预（麻醉或穿刺）时，应进行利弊权衡。

#### 【药品名称】

通用名称：依诺肝素钠注射液

商品名称：克赛<sup>®</sup> Clexane<sup>®</sup>

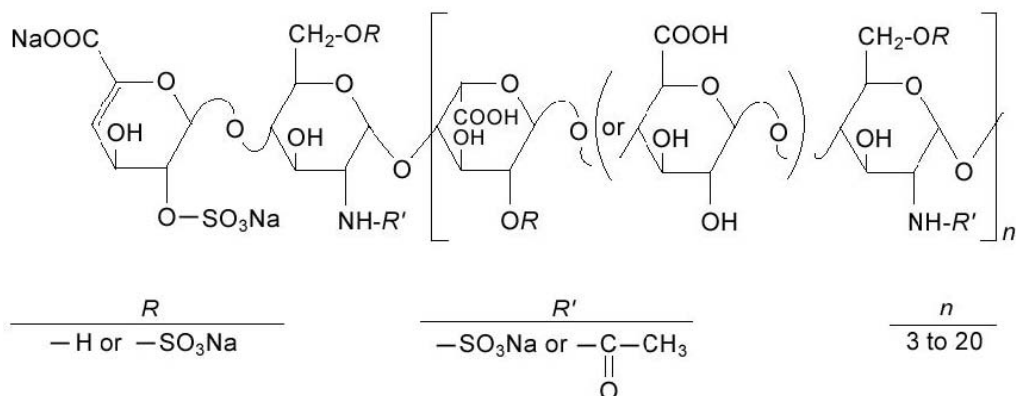
英文名称：Enoxaparin Sodium Injection

汉语拼音：Yinuogansuna Zhusheye

#### 【成份】

化学名称：依诺肝素钠(低分子肝素钠)

化学结构式：



分子量：3500至5500道尔顿

辅料：注射用水

**【性状】**本品为无色至淡黄色的澄明液体。

**【适应症】**

**2000 AXaIU 和 4000 AXaIU 注射液:**

• 预防静脉血栓栓塞性疾病（预防静脉内血栓形成），特别是与骨科或普外手术有关的血栓形成。

**6000 AXaIU, 8000 AXaIU 和 10000 AXaIU 注射液:**

- 治疗已形成的深静脉血栓，伴或不伴有肺栓塞，临床症状不严重，不包括需要外科手术或溶栓剂治疗的肺栓塞。
- 治疗不稳定性心绞痛及非 Q 波心肌梗死，与阿司匹林合用。
- 用于血液透析体外循环中，防止血栓形成。
- 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死,与溶栓剂联用或同时与经皮冠状动脉介入治疗（PCI）联用。

**【规格】**（1）0.2ml :2000AXaIU （2）0.4ml: 4000AXaIU （3）0.6ml: 6000AXaIU  
（4）0.8ml :8000AXaIU （5）1.0ml :10000AXaIU

**【用法用量】**

预防静脉血栓栓塞性疾病，治疗深静脉血栓，治疗不稳定性心绞痛及非 Q 波心肌梗死时应采用深部皮下注射给予依诺肝素；血液透析体外循环时为血管内途径给药；对于 ST 段抬高型急性心肌梗死，初始的治疗为静脉注射，随后改为皮下注射治疗。

**本品为成人用药**

**禁止肌内注射**

每毫升注射液含 10000 AXaIU，相当于 100mg 依诺肝素。每毫克（0.01ml）依诺肝素约等于 100 AXaIU。

**皮下注射技术:**

根据患者体重调整依诺肝素的注射剂量，注射前需将多余量排出，而在注射之前无需排出注射器内的气泡。

预装药液注射器可供直接使用。应于患者平躺后进行注射。应于左、右腹壁的前外侧或后外侧皮下组织内交替给药。

注射时针头应垂直刺入皮肤而不应成角度，在整个注射过程中，用拇指和食指将皮肤捏起，并将针头全部扎入皮肤皱褶内注射。

**只用于治疗ST段抬高型急性心肌梗死的静脉注射技术:**

通过静脉通路给予依诺肝素，不能与其他药物混合或同时注射。为避免依诺肝素与其他药物混合，应在给予依诺肝素的前后，使用足量的生理盐水或葡萄糖溶液冲洗静脉通路以清除其它药物。依诺肝素和0.9%生理盐水或5%葡萄糖溶液合用是安全的。

## • 初始3000A X aIU的静脉给药

对于初始3000A X aIU的静脉给药，用预填充的依诺肝素，注射器内保留3000A X aIU（0.3ml），排出多余的液体。可将3000A X aIU的剂量直接注射入静脉血管内。

## • 冠脉血管成形术的额外静脉负荷剂量:

如果最后一次皮下给药在球囊扩张前8小时以上，冠脉血管成形术患者需要额外的30A X aIU/kg静脉给药。为了确保该小注射量的准确性，推荐稀释药物至300A X aIU/ml。

为了得到300A X aIU的溶液，使用6000A X aIU的预填充依诺肝素钠注射液，推荐使用50ml输液袋[使用例如生理盐水（0.9%）或5%葡萄糖溶液]进行如下操作:

用注射器从输液袋中取出30ml溶液弃除。注入全部6000A X aIU依诺肝素钠预填充注射液到剩余20ml溶液的输液袋中。轻轻混合输液袋中药物。用注射器吸取所需的稀释液用于静脉注射。稀释完全后，根据如下公式计算[稀释体积ml=患者体重kg\*0.1]或用下表得出所需注射液的体积。推荐在使用前制备稀释液。

在稀释完成后静脉给药注射体积

体重	需要剂量（30A X aIU/kg）	稀释到300A X aIU/ml时需注射体积
Kg	A X aIU	ml
45	1350	4.5
50	1500	5
55	1650	5.5
60	1800	6
65	1950	6.5

70	2100	7
75	2250	7.5
80	2400	8
85	2550	8.5
90	2700	9
95	2850	9.5
100	3000	10

### 一般建议

由于肝素具有诱导血小板减少症（HIT）的风险，因此治疗期间需常规监测血小板计数。

### 应严格遵循推荐剂量或遵医嘱。

#### • 在外科患者中，预防静脉血栓栓塞性疾病

当患者有中度血栓形成危险时（如腹部手术），本品推荐剂量为 2000 A X aIU(0.2 ml) 或 4000 A X aIU(0.4 ml)，每日一次皮下注射。在普外手术中，应于术前 2 小时给予第一次皮下注射，当患者有高度血栓形成倾向时（如骨科大手术），本品推荐剂量为术前 12 小时开始给药，每日一次皮下注射 4000 A X aIU(0.4 ml)。

在蛛网膜下腔/硬膜外麻醉及经皮冠脉腔内成形术时，应特别注意给药间隔，见特殊警告。

依诺肝素治疗一般应持续 7 至 10 天。某些患者适合更长的治疗周期，若患者有静脉血栓倾向，应延长治疗至静脉血栓栓塞危险消除且患者不需卧床为止。对于接受骨科大手术的患者，可延长血栓预防至术后 5 周。对于静脉血栓栓塞风险高且因癌症而接受腹部或盆腔手术的患者，可延长血栓预防至术后 4 周。

#### • 在内科治疗患者中，预防静脉血栓栓塞性疾病

依诺肝素推荐剂量为每日一次皮下给药 4000 A X aIU(0.4 ml)。依诺肝素治疗最短应为 6 天，直至患者不需卧床为止，最长为 14 天。

#### • 治疗深静脉血栓，伴或不伴有肺栓塞，临床症状不严重

任何不确定的深静脉血栓应通过适当的检查尽快确诊。

用法和剂量：

依诺肝素可用于皮下每日一次注射 150 A X aIU/kg 或每日两次 100 A X aIU/kg。当患者为复杂性栓塞性疾病时，推荐每日两次给药 100 A X aIU/kg。

在体重高于 100kg 或低于 40kg 的患者中，依诺肝素的剂量尚无评价。对于体重高于 100kg 的患者，依诺肝素的疗效可能轻微降低。对于体重低于 40kg 的患者，出血的风险可能增加。对于这些病人必须进行特殊的临床监测。

在用于活动性癌症患者长期治疗深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE）以及预防其复发时，医生应仔细评估患者的个体血栓栓塞和出血风险。活动性癌症，定义为经组织学或细胞学确认存在恶性肿瘤且至少具备下列一项特征：在 VTE 诊断前 6 个月内确诊为癌症；复发性、局部晚期或转移性疾病；未完全缓解的恶性血液疾病；或者前 6 个月内接受抗癌治疗。

推荐剂量为 100 A X aIU/kg（1 mg/kg），每日两次 SC 注射给药，持续 5-10 天，随后 150A X aIU/kg（1.5 mg/kg），每日一次 SC 注射给药，直至 6 个月。应在治疗 6 个月后重新评估持续抗凝治疗的获益。

深静脉血栓治疗期间：

除非有禁忌，依诺肝素应尽早替换为口服抗凝药治疗。依诺肝素治疗应该不超过 10 天，包括达到口服抗凝药治疗效果所需时间，除非不能达到目的（见【注意事项】：血小板监测）。因此应尽早使用口服抗凝药治疗。

#### • 治疗不稳定性心绞痛及非Q波心肌梗死

皮下注射依诺肝素推荐剂量为每次 100 A X aIU/kg，每 12 小时给药一次，应与阿司匹林同用(推荐剂量：最小负荷剂量为 160mg，之后每日一次口服 75 至 325 mg)。

一般疗程为 2 至 8 天，直至临床症状稳定。

#### • 用于血液透析体外循环中，防止血栓形成

推荐剂量为 100 A X aIU/kg。对于有高度出血倾向的血液透析患者，应减量，即双侧血管通路给予依诺肝素 50 A X aIU/kg 或单侧血管通路给予 75A X aIU/kg。应于血液透析开始时，在动脉血管通路给予依诺肝素钠。上述剂量药物的作用时间一般为 4 小时。然而，当出现纤维蛋白环时，应再给予 50 至 100 A X aIU/kg 的剂量。

#### • 与溶栓剂联用或同时与经皮冠状动脉介入治疗（PCI）联用，治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死

在初始静脉注射给予 3000 A X aIU 后的 15 分钟内皮下给药 100 A X aIU/kg，随后每隔 12 小时皮下注射一次 100 A X aIU/kg（最初两次皮下注射剂量最大为 1000A X aIU）。

首剂依诺肝素应在溶栓治疗前15分钟至溶栓治疗（无论是否有纤维蛋白特异性）后30分钟之间给予。

推荐疗程为8天，或使用至出院（未到8天）。

合并用药：

应在症状出现后尽早给予阿司匹林，维持剂量为每日口服75至325 mg，至少 30天，除非有其它指征。

行冠脉血管成形术患者：

如果最后一次依诺肝素皮下注射是在球囊扩张前不到8小时，则不需再次给药。

如果最后一次依诺肝素皮下注射是在球囊扩张前8小时以上，则需静脉给予30 A X aIU/kg剂量的依诺肝素。为了提高给药剂量的准确性，推荐将药物稀释到300 A X aIU/ml（见只用于治疗ST段抬高型急性心肌梗死的静脉注射技术部分的描述）。

75岁或以上的患者，在治疗ST段抬高型急性心肌梗死时不应给予静脉负荷剂量注射。应给予每隔12小时皮下注射75 A X aIU/kg剂量（最初两次注射最大剂量为7500 A X aIU剂量）。

### 【不良反应】

已有超过15 000名患者在临床研究中接受依诺肝素治疗，由此对依诺肝素进行了评估。包括在1776名有血栓栓塞性并发症风险的骨科或腹部手术患者中用于预防深静脉血栓；在1169名严重活动受限的急性内科疾病患者中用于预防深静脉血栓；559名用于治疗伴有或不伴有肺栓塞的深静脉血栓患者；1578名用于治疗不稳定性心绞痛及非Q波心梗（MI）患者；10 176名用于治疗急性ST段抬高型心肌梗死（STEMI）患者。

在这些临床试验期间，依诺肝素钠的用法用量根据适应症的不同而有所不同。手术后的或严重活动受限的急性内科疾病患者，用于预防深静脉血栓的依诺肝素钠给药剂量为40 mg皮下注射每日1次。在伴有或不伴有肺栓塞（PE）的深静脉血栓（DVT）的治疗中，患者接受每12小时1次1 mg/kg皮下注射依诺肝素，或每日1次1.5 mg/kg皮下注射依诺肝素。在治疗不稳定性心绞痛和非Q波心肌梗死的临床研究中，依诺肝素钠的剂量为每12小时1次1 mg/kg皮下注射，在急性ST段抬高型心肌梗死的临床研究中，依诺肝素钠给药方案为30 mg静脉快速给药，随后每12小时1次1 mg/kg皮下注射。

在临床研究中，出血、血小板减少症和血小板增多症是最常报告的不良反应（见【注意事项】和下文的“选定不良反应的描述”）

依诺肝素用于长期治疗活动性癌症患者DVT和PE的安全性特征与其治疗DVT和PE的安全性特征相似。

### 不良反应一览表

这些临床研究中观察到的及上市后经验（\*表明反应来自于上市后经验）报告的不良反应如下：

发生率的定义如下：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100到<1/10）；不常见（≥1/1000到<1/100）；罕见（≥1/10,000到<1/1,000）；非常罕见（<1/10,000）；未知（无法根据已有数据进行确定）。

#### 血液和淋巴系统疾病

- 常见：出血、出血性贫血\*、血小板减少、血小板增多

- 罕见：嗜酸性粒细胞增多症\*
- 罕见：免疫-过敏性血小板减少伴血栓形成；在部分病例，血栓形成并发器官梗死或肢体缺血（见【注意事项】）。

#### 免疫系统疾病

- 常见：过敏反应
- 罕见：过敏/类过敏反应，包括休克\*

#### 神经系统疾病

- 常见：头痛\*

#### 血管疾病

- 罕见：脊髓血肿\*（或椎管内血肿）。这些反应导致了不同程度的神经损伤，包括长期或永久性瘫痪（见【注意事项】）。

#### 肝胆疾病

- 非常常见：肝酶升高（主要是转氨酶>3倍正常上限）
- 不常见：肝细胞性肝损伤\*
- 罕见：胆汁淤积性肝损伤\*

#### 皮肤和皮下组织疾病

- 常见：荨麻疹、瘙痒、红斑
- 不常见：大疱性皮炎
- 罕见：脱发\*
- 罕见：通常在注射部位出现皮肤血管炎\*、皮肤坏死\*（这些现象前期通常表现为紫癜或红斑、浸润和疼痛）。依诺肝素钠的治疗必须停止。注射部位结节\*（炎性结节，不是依诺肝素的囊性包裹）。数天后消失，不应导致治疗停止。

#### 骨骼肌肉、结缔组织和骨疾病

- 罕见：长期治疗后（大于3个月）出现骨质疏松\*

#### 全身性疾病和给药部位病变

- 常见：注射部位血肿、注射部位疼痛、其他注射部位反应（如水肿、出血、超敏反应、炎症、肿块、疼痛或反应）
- 不常见：局部刺激性、注射部位皮肤坏死

#### 检查

- 罕见：高钾血症\*（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

### 选定的不良反应的描述

#### -出血

在临床研究中，出血是最常见的不良反应。手术患者大出血的发生率最高，为4.2%，有些甚至是致命的。在手术患者中，如有以下情况，认为是重大出血：（1）出血引起了显著的临床事件，（2）血红蛋白降低 $\geq 2$  g/dL 或输注血液制品2个单位或以上。腹膜后出血和颅内出血属于重大出血。

与其它抗凝药物一样，伴有以下危险因素时，可能发生出血：有出血倾向的器官损伤、介入性操作或与影响凝血的药物联合用药（请参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

器官类别	手术患者预防	内科患者预防	伴有或不伴有 PE 的 DVT 患者治疗	长期治疗活动性癌症患者的 DVT 和 PE	不稳定性心绞痛和非 Q 波 MI 患者的治疗	急性 STEMI 患者的治疗
血液和淋巴系统疾病	<i>非常常见</i> : 出血*  <i>罕见</i> : 腹膜后出血	<i>常见</i> : 出血*	<i>非常常见</i> : 出血*  <i>不常见</i> : 颅内出血、腹膜后出血	<i>常见</i> <sup>b</sup> : 出血	<i>常见</i> : 出血*  <i>罕见</i> : 腹膜后出血	<i>常见</i> : 出血*  <i>不常见</i> : 颅内出血、腹膜后出血

\*: 如血肿、注射部位之外的瘀斑、伤口血肿、血尿、鼻出血和胃肠道出血。

b: 频率基于一项包括 3526 例患者的登记回顾性研究（详见【临床试验】）

#### -血小板减少症和血小板增多症

器官类别	手术患者预防	内科疾病患者预防	伴有或不伴有 PE 的 DVT 患者治疗	长期治疗活动性癌症患者的 DVT 和 PE	不稳定性心绞痛和非 Q 波 MI 患者的治疗	急性 STEMI 患者的治疗
血液和淋巴系统异常	<i>非常常见</i> : 血小板增多症*  <i>常见</i> : 血小板减少症	<i>不常见</i> : 血小板减少症	<i>非常常见</i> : 血小板增多症*  <i>常见</i> : 血小板减少症	<i>未知</i> : 血小板减少症	<i>不常见</i> : 血小板减少症	<i>常见</i> : 血小板增多症*、血小板减少症 <i>非常罕见</i> : 免疫-过敏性血小板减少症

\*: 血小板增高 > 400 G/L



### 儿科人群

尚未在儿童中确定依诺肝素钠的安全性和疗效。

### **【禁忌】**

下列情况禁用本品：

- 对于依诺肝素，肝素或其衍生物，包括其它低分子肝素过敏；
- 出血或严重的凝血障碍相关的出血（与肝素治疗无关的弥漫性血管内凝血除外）；
- 在既往 100 天内有免疫介导性肝素诱发血小板减少症（HIT）病史或者存在循环抗体；
- 临床上伴有明显的活动性出血和出血风险高的疾病，包括近期的出血性卒中，胃肠道溃疡，患有出血风险高的恶性肿瘤，近期脑、脊柱或眼科手术，已知或疑似的食管静脉曲张，动静脉畸形，血管瘤或重大的椎管内或脑内血管异常；或有出血倾向的器官损伤；
- 使用依诺肝素钠前 24 小时内进行过脊椎或硬膜外麻醉或局部麻醉（见【注意事项】）

本品不推荐用于下列情况：

- 急性大面积缺血性脑卒中，伴或不伴有意识障碍；

如果是由于栓塞引起的卒中，不能在事件发生 72 小时内注射依诺肝素。

无论是脑卒中的病因，梗死面积或临床严重程度，依诺肝素及其他低分子肝素治疗剂量的疗效尚未建立。

- 终末期肾病患者（肌酐清除率 < 15 ml/min）；

- 难以控制的动脉高压；

- 急性感染性心内膜炎（一些栓塞性心脏疾病除外）。

另外，本品在与药物合用时需谨慎(见【药物相互作用】)。

有任何疑问请咨询医师或药师。

### **【注意事项】**

**在所有病例中，都应严格遵守医嘱**

**特殊警告：**

禁止肌内给药

远离儿童放置

### **通用**

依诺肝素钠不能与其他低分子量肝素互换使用（单位换算）。不同低分子量肝素药品的生产工艺、分子量、特异的抗 Xa 因子和抗 IIa 因子活性、单位、剂量、临床疗效和安全性各不相同，从而导致了药代动力学和相关生物学活性

（如抗凝血活性和与血小板的相互作用）的不同。因此，需要特别注意并遵守每种药品的使用说明书。

### **HIT 病史 (> 100 天)**

在过去 100 天内有免疫介导的肝素诱发性血小板减少症（HIT）的病史或者有循环抗体的患者禁忌使用依诺肝素钠（见【禁忌】）。循环抗体可持续数年。

在有免疫介导的肝素诱发性血小板减少症（HIT）病史（>100 天）伴有无循环抗体的患者，应用依诺肝素钠要非常谨慎。在这种情况下，仅在仔细考虑获益风险评估之后和仔细考虑非肝素替代治疗（如达那肝素钠或来匹卢定）之后才能决定使用依诺肝素钠。

### **监测血小板计数**

低分子量肝素也存在抗体介导肝素诱发性血小板减少症的风险。如果发生血小板减少症，通常是在依诺肝素钠开始治疗后的第 5 至第 21 天。

术后患者的 HIT 风险性较高，且主要是在心脏手术和癌症患者中。对于血小板计数低于  $80 \times 10^9/L$  的癌症患者，应当根据具体情况考虑抗凝治疗，并建议进行密切监测。因此，推荐在开始依诺肝素钠治疗之前检查血小板计数，然后在治疗过程中定期检查血小板计数。

如果有提示 HIT 的临床症状（任何新发作的动脉和/或静脉血栓栓塞、所治疗的血栓加重、注射部位的疼痛性皮肤病变、对治疗有任何过敏或类速发过敏反应、静脉炎），应检查血小板计数。患者必须提前知道可能出现的这些症状，一旦出现这些症状，应即刻告知他们的主治医生。

在实践中，如果观察到确证的血小板计数显著减少（为初始值的 30%至 50%），就必须立即停止依诺肝素钠治疗，预防和治疗肝素诱导的血小板减少症相关的血栓并发症。并使患者换用另一种非肝素抗凝替代治疗，但无论治疗还是预防的剂量均需个体化。

### **出血**

与其他抗凝药相同，任何部位均可发生出血。如果发生出血，应查找出血原因，并进行适当的治疗。

曾有报道以下的严重出血事件：

- 老年受试者，特别是存在由于年龄相关的肾功能损伤。
- 肾功能衰竭患者
- 体重低于 40kg。
- 治疗时间超过了推荐的平均 10 天疗程。
- 没有遵循推荐的用药方法（特别是治疗时期及在治疗时没有根据体重进行剂量调整）
- 与增加出血风险的药物合并用药（见【药物相互作用】）

需对老年患者和（或）合并有肾功能衰竭患者以及治疗期延长超过 10 天的患者进行严密监测。

与任何其他抗凝药相同，在出血可能增加的情况下，应谨慎使用依诺肝素钠，例如：

- 凝血功能障碍，
- 有消化性溃疡病史，
- 近期有缺血性卒中，
- 严重的动脉高血压，
- 近期有糖尿病性视网膜病变，
- 神经或眼科手术，
- 伴随使用影响凝血的药物（见【药物相互作用】），
- 肾功能不全患者
- 有出血倾向的器官损伤史。

### **实验室检查**

在预防静脉血栓栓塞的剂量下，依诺肝素钠不会显著影响出血时间和全血凝血试验，也不会影响血小板聚集或纤维蛋白原与血小板结合。

-在更高剂量下，可能会增加活化部分凝血活酶时间（aPTT）和活化凝血时间（ACT）。aPTT 和 ACT 增加与依诺肝素钠的抗血栓活性增加没有线性关系，因此不适合用于监测依诺肝素钠的活性。以下情况需进行治疗监测：

- 1) 肝功能不全
- 2) 胃肠道溃疡史或任何其它器官可能出血的损伤，
- 3) 脉络视网膜血管疾病
- 4) 大脑或脊髓手术后
- 5) 腰椎穿刺：主要是考虑可能有脊髓出血风险，因此尽可能延期
- 6) 与影响凝血的药物合用（见【药物相互作用】）

- 肝素替换为口服抗凝药

临床观察和实验室检查将加强口服抗凝药疗效的监测。由于口服抗凝治疗达到最佳疗效前有段间隔期，因此肝素治疗应继续按固定剂量治疗，目的是在两次连续检查期间，国际标准化比值（INR）值保持在预期的治疗范围。

- 抗 Xa 因子活性的监测

由于很多临床研究显示，根据体重调整低分子肝素剂量，其疗效在实验室并没有特别的监测，用于低分子肝素治疗有效性评价的实验室检查尚未建立。但是，实验室检查，如抗 Xa 因子活性的监测，也许在某些临床存在用药过量危险时，对于出血风险的管理有一定的作用。

这些情况主要发生在低分子肝素用于治疗时以下患者的给药：

- 1) 轻到中度的肾功能衰竭患者（按 Cockcroft 公式计算，肌酐清除率约 30ml/min 到 60 ml/min）。由于低分子肝素不同于普通肝素，主要是通过肾脏清除，任何肾功能衰竭疾病均能导致相对用药过量（【禁忌症】）；
- 2) 体重过高或过低（消瘦甚至恶病质，肥胖）；
- 3) 不明原因的出血。

相反，如果低分子肝素治疗遵循治疗建议（特别是治疗疗程），在预防性用药或血液透析时可不推荐实验室监测。

为确定重复给药后可能存在的肝素累积效应，建议如果可以，在血药浓度高峰采集血样（根据收集的数据）例如每天两次皮下注射时，在第三次注射后约 4 小时采集。

通过重复 Xa 因子活性以确定血肝素水平，如每隔 2 到 3 天检查一次，需根据个别情况和前次测定结果，可能需考虑调整低分子肝素剂量。

每种低分子肝素以及每种给药方式不同其抗 Xa 因子活性不同。

### **脊椎/硬膜外麻醉或腰椎穿刺**

在给予治疗剂量依诺肝素钠的 24 小时内不得进行脊椎/硬膜外麻醉或腰椎穿刺（见【禁忌】）。

已有关于使用依诺肝素钠的同时进行脊椎/硬膜外麻醉或脊椎穿刺出现椎管内血肿并导致了长期或永久性瘫痪的病例。这些事件在依诺肝素钠给药方案为 4 000 AXaIU（40 mg）、每日一次或更低剂量时较为罕见。在使用术后留置硬膜外导管、伴随使用其他影响凝血的药物（如非甾体类抗炎药（NSAID））、进行有创性或重复性硬膜外或脊椎穿刺、或在有脊椎手术或脊柱畸形病史的患者中，这种风险较高。

在与使用依诺肝素钠时，为降低进行硬膜外或脊椎麻醉/镇痛相关的潜在出血风险，应考虑其药代动力学特点（见【药代动力学】）。最好是在依诺肝素钠抗凝作用较弱时放置和拔除硬膜外导管或穿刺针，需要对不同患者抗凝作用达到足够低的准确时间做个体化评估。给予较低剂量依诺肝素钠（20 mg，每日一次；30 mg，每日一次或每日两次；或 40 mg，每日一次），放置或移除导管应延迟至少 12 小时，而接受较高剂量依诺肝素钠（0.75 mg/kg 每日两次，1 mg/kg 每日两次或 1.5 mg/kg 每日一次）的患者放置或移除导管应延迟至少 24 小时。这些时间点仍可检测到抗 Xa 水平，这些延迟不能保证不会发生椎管内血肿。同样，尽管不能对导管移除后再次给予依诺肝素钠的时间点给予特定建议，但是结合手术和患者的风险因素，基于血栓和出血风险评估，可以考虑将下一剂依诺肝素钠延迟至少 4 小时以上。对于肌酐清除率 < 30 ml / 分钟的患者，有必要进行额外考虑，因为在这类患者中依诺肝素钠的消除时间延长，可以考虑将移除导管与上一剂依诺肝素钠的间隔时间加倍，较低依诺肝素钠处方剂量（30 mg 每日一次）时至少间隔 24 小时和较高剂量（1 mg/kg / 天）时至少间隔 48 小时。

如果医生决定在硬膜外或脊椎麻醉/镇痛或腰椎穿刺时给予抗凝，就必须进行频繁的监测以发现任何神经损伤的症状和体征，例如背部正中疼痛、感觉和运动缺陷（下肢麻木或无力）、肠道和/或膀胱功能障碍。如果出现上述任何体征或症状，患者应立即报告。如果怀疑是脊髓血肿的体征或症状，应立即进行诊断和治疗，包括考虑进行脊髓减压，即使脊髓减压这种疗法可能不会预防或逆转神经后遗症。

### **皮肤坏死/皮肤血管炎**

已有使用低分子量肝素出现皮肤坏死和皮肤血管炎的报道，如有任何相关体征或症状，立刻停止治疗。

### **经皮冠状动脉血管成形术**

为了尽可能降低治疗不稳定型心绞痛、NSTEMI 和急性 STEMI 过程中的血管手术后的出血风险，要严格遵守推荐的依诺肝素钠的注射时间间隔。PCI 后穿刺部位止血很重要。如果使用闭合器，可立即拔除护套。如果使用手动压迫法，应在最后一次静脉/皮下注射依诺肝素钠后 6 小时拔除护套。如果要继续依诺肝素钠治疗，下一次计划给药应不早于拔除护套后 6~8 小时。应观察手术部位有无出血或血肿形成的体征。

### **急性感染性心内膜炎**

因为有脑出血的风险，通常不推荐急性感染性心内膜炎患者使用肝素。如果认为使用肝素是绝对必要的，则必须在经过仔细的个体获益风险评估后才能作出决定。

### **人工机械心脏瓣膜**

目前尚未在人工机械心脏瓣膜的患者中充分研究将依诺肝素钠用于预防血栓。在接受依诺肝素钠用于预防血栓形成的人工机械心脏瓣膜的患者中，已有人工心脏瓣膜血栓形成的零星病例的报告。混杂因素（包括基础疾病和临床资料不足）限制了对这些病例进行评价。其中一些是妊娠女性的病例，血栓形成导致了母亲和胎儿死亡。

### **有人工机械心脏瓣膜的妊娠女性**

目前尚未在有人工机械心脏瓣膜的孕妇中充分研究将依诺肝素钠注射液用于血栓预防。在对有人工机械心脏瓣膜的孕妇进行的一项临床研究中，给予依诺肝素（100 AX aIU/kg（1 mg/kg）每日两次）降低了血栓栓塞的风险，2/8 的孕妇出现了血凝块，结果导致了瓣膜阻塞，并导致了母亲和胎儿死亡。在接受依诺肝素钠预防血栓形成的人工机械心脏瓣膜的妊娠患者中，已有散发的瓣膜血栓形成的上市后报告。有人工机械瓣膜的孕妇发生血栓栓塞的风险可能较高。

### **老年患者**

在预防剂量范围内，未观察到老年患者的出血倾向增加。老年患者（尤其是 80 岁及以上的老年患者）的出血并发症的风险在治疗剂量范围内可能增加。建议进行密切的临床监测，并在将依诺肝素钠用于治疗年龄大于 75 岁的 STEMI 患者时可考虑降低剂量（见和【药代动力学】）

### **肾功能不全**

在肾功能不全的患者中，依诺肝素钠的暴露增加，这会增加出血的风险。在应用低分子肝素治疗前，需评估肾功能，特别是 75 岁及以上老年人。

在这些患者中，建议进行密切的临床监测，并可考虑通过检查抗 Xa 因子的活性进行生物学监测（见【药代动力学】）。

除了血液透析时预防体外循环中血栓形成以外，不推荐终末期肾病患者（肌酐清除率 $<15\text{ ml/min}$ ）使用依诺肝素钠，因为缺乏在该人群应用的数据。

在重度肾功能不全的患者（肌酐清除率为 $15\sim 30\text{ ml/min}$ ）中，因为依诺肝素的暴露量显著增加，推荐调整治疗剂量和预防剂量的范围。推荐剂量：预防剂量：每日一次 $2000\text{ AX aIU}$ ；治疗剂量：每日一次 $100\text{ AX aIU/kg}$ 。应在严密监测下谨慎使用。长期治疗活动性癌症患者的DVT和PE， $100\text{ AX aIU/kg}$ （ $1\text{ mg/kg}$ ）体重，皮下注射，每日一次。应在严密监测下谨慎使用。

对于中度（肌酐清除率 $30\sim 50\text{ ml/min}$ ）和轻度（肌酐清除率 $50\sim 80\text{ ml/min}$ ）肾功能不全患者，推荐不进行剂量调整，应在严密监测下谨慎使用。

### **肝功能不全**

在肝功能不全的患者中，应谨慎使用依诺肝素钠，因为出血的可能性增加。在有肝硬化的患者中根据监测的抗Xa因子水平进行剂量调整是不可靠的，因此不推荐（见【药代动力学】）。

### **低体重**

已在低体重女性（ $<45\text{ kg}$ ）和低体重男性（ $<57\text{ kg}$ ）中观察到预防剂量依诺肝素的暴露增加（未对体重进行校准），这可能会导致出血风险增加。因此，推荐对这些患者进行密切的临床监测（见【药代动力学】）。

### **肥胖患者**

肥胖患者发生血栓栓塞的风险较高。尚未完全确定预防剂量在肥胖患者（ $\text{BMI} > 30\text{ kg/m}^2$ ）中的安全性和疗效，而且关于剂量调整也未达成共识。对于这些患者，应密切观察血栓栓塞的症状和体征。

### **高钾血症**

肝素能抑制肾上腺分泌醛固酮而引起高钾血症（见【不良反应】），尤其是在那些患有糖尿病、慢性肾功能衰竭、代谢性酸中毒、服用已知会增加钾的药物的患者（见【药物相互作用】）。这些患者使用依诺肝素时应定期监测血浆钾。

### **可追踪性**

低分子量肝素是一种生物药品。为了提高低分子量肝素的追踪性，推荐卫生医疗专业人士在患者档案中记录所用产品的商品名和批号。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **妊娠**

在人体中，没有证据表明依诺肝素在妊娠中晚期会透过胎盘屏障。关于妊娠早期没有可用信息。

动物研究没有显示具有任何致畸性或胚胎毒性。动物实验的数据表明依诺肝素透过胎盘是非常少的。

目前对于依诺肝素妊娠期期间注射治疗剂量，还没有足够的临床研究数据确定其可能致畸或具有胎儿毒性。仅在医生确定确实需要时，才应在妊娠期间使用依诺肝素钠。

对于接受依诺肝素钠的孕妇，应密切监测出血或过度抗凝的证据，并应警告有出血的风险。总的来说，数据表明：与未妊娠的女性相比，未观察到妊娠女性的出血、血小板减少症或骨质疏松症的风险增加的证据，仅在人工心脏瓣膜的孕妇中观察到风险增加（见【注意事项】）。

如果计划进行硬膜外麻醉或蛛网膜下腔麻醉，建议在麻醉前停用依诺肝素钠治疗（见【注意事项】）。

### **哺乳**

尚不清楚依诺肝素是否会排泄至人的乳汁中。在哺乳大鼠，乳汁中的依诺肝素及其代谢产物的量很少。

口服依诺肝素钠不太可能被吸收。哺乳期间可使用依诺肝素钠注射液。但作为预防措施，应建议哺乳期妇女接受本品治疗时避免哺乳。

### **生育力**

没有依诺肝素钠在生育力方面的临床数据。动物研究没有显示对生育力有明显影响（见【药理毒理】）。

### **【儿童用药】**

由于没有获得相关儿童用药数据，所以不推荐儿童应用低分子肝素。

### **【老年用药】**

由于老年患者肾功能减弱，本品的清除半衰期略延长。只要肾功能仍在正常范围之内（如轻度减弱），预防性用药时老年患者无需调整剂量或每日用药次数。对于 75 岁及以上老年患者，需在最初应用低分子肝素治疗前评价肾功能（见【注意事项】）。

伴有轻度到中度肾功能受损患者（即肌酐清除率 $>30\text{ml/min}$ ）：

在某些病例，用治疗剂量的依诺肝素时，为了防止用药过量需要监测循环中抗 Xa 因子的活性（见【注意事项】）。

### **【药物相互作用】**

为了避免药物间可能产生的相互作用，须将正在使用的药物告知医师或药师。

### **不推荐的联合用药**

- 影响凝血的药物（见【注意事项】）  
推荐在依诺肝素钠治疗前停用一些能影响凝血的药物，有严格适应症时除外。如果有联合应用的适应症，应在密切的临床和实验室监测下使用（适用时）。  
包括的药品，例如：
  - 全身应用抗炎剂量的水杨酸、乙酰水杨酸，以及非甾体抗炎药（包括酮咯酸），

- 其他溶栓药（如阿替普酶、链激酶、尿激酶、瑞替普酶、替奈普酶）和抗凝药（见【用法用量】）。

### **慎用的联合用药**

下列药物与依诺肝素钠联合应用时应谨慎：

- 其他影响凝血的药物，例如：
  - 急性冠状动脉综合征适用的血小板聚集抑制剂，包括抗凝剂量的阿司匹林（保护心脏）、氯吡格雷、噻氯匹定和糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂，因为有出血的风险，
  - 右旋糖酐 40，
  - 全身应用糖皮质激素。
- 增加钾水平的药物：
 

在密切的临床和实验室监测下，可联合应用依诺肝素钠和增加血清钾水平的药物（见【注意事项】和【不良反应】）。

### **【药物过量】**

#### **体征和症状**

在经静脉、体外、皮下给药后，依诺肝素钠意外过量可引起出血性并发症。口服大剂量依诺肝素钠，也不太可能会被吸收。

#### **中和措施**

缓慢注射鱼精蛋白可中和大部分抗凝作用。由于不良反应（特别是过敏性休克），鱼精蛋白硫酸盐的利益/风险比率应在使用前详细评估。鱼精蛋白的剂量取决于依诺肝素钠的注射剂量：

- 如果是在前 8 小时内给予的依诺肝素钠，1 mg 鱼精蛋白可中和 100 A X aIU（1 mg）依诺肝素钠的抗凝作用。
- 如果是在给予依诺肝素钠 8 小时以后给予鱼精蛋白，或者已决定有必要给予第二剂鱼精蛋白，就可按照每 100 A X aIU（1 mg）依诺肝素钠滴注 0.5 mg 鱼精蛋白。
- 给予依诺肝素钠注射液 12 小时后，可能不需要给予鱼精蛋白。

但是，即使使用高剂量的鱼精蛋白，也不能完全中和依诺肝素钠的抗 Xa 因子活性（最多为 60%）（见鱼精蛋白盐的处方信息）。

*应告之医师用药情况以防过量或毒性反应。*

### **【临床试验】**

#### **预防手术相关的静脉血栓栓塞性疾病**

#### **骨科手术后深静脉血栓形成的长期预防**

对髋关节置换手术患者进行的一项双盲的延长预防研究中，179 例没有静脉血栓栓塞性疾病的患者在住院期间开始使用依诺肝素钠 4 000 A X aIU（40 mg）皮下治疗，出院后随机分组接受：依诺肝素钠 4 000 A X aIU（40 mg，



n=90) 每天一次皮下或者安慰剂 (n=89), 共 3 周。在长期预防过程中, 依诺肝素钠组的总体深静脉血栓形成的发生率明显低于安慰剂组, 没有肺栓塞的报告。没有出现大出血。

疗效数据见下表。

	依诺肝素钠 4 000 AX aIU (40 mg) 每天一次皮下给药 n (%)	安慰剂每天一次皮下给药 n (%)
所有接受长期预防治疗的患者	90 (100)	89 (100)
VTE 总计	6 (6.6)	18 (20.2)
• DVT 总计 (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
• 近端 DVT (%)	5 (5.6)#	7 (8.8)
*与安慰剂组相比 P 值=0.008		
#与安慰剂组相比 P 值=0.537		

在第二次双盲研究中, 262 例没有 VTE 并施行髋关节置换手术的患者在住院期间开始使用依诺肝素钠 4 000 AX aIU (40 mg) 皮下给药进行治疗, 出院后随机分组接受: 依诺肝素钠 4 000 AX aIU (40 mg, n=131) 每天一次皮下给药或者安慰剂 (n=131), 共 3 周。与第一次的研究相似, 在长期预防期间, 依诺肝素钠组的 VTE 的发生率明显低于安慰剂组, 总体 VTE (16% vs 34.4%; P=0.001) 和近端 DVT (6.1% vs 21.4%; P≤0.001)。未发现依诺肝素钠组和安慰剂组大出血的发生率有差异。

### 癌症手术后深静脉血栓形成的延长期预防

在一项双盲、多中心临床试验中, 在 332 例施行腹部或盆腔肿瘤择期手术的患者中比较了依诺肝素钠 4 周预防方案和 1 周预防方案的安全性和疗效。患者每天接受依诺肝素钠 (4 000 AX aIU (40 mg) 皮下) 6 至 10 天, 然后随机分组接受依诺肝素钠或安慰剂治疗 21 天。在第 25 至 31 天, 或者如果出现静脉血栓栓塞症状后立即进行双侧静脉造影。术后随访患者 3 个月。

腹部或盆腔肿瘤手术后, 与依诺肝素钠预防治疗 1 周相比, 依诺肝素钠预防治疗 4 周显著降低了造影证实的血栓的发生率。在双盲期结束时, 安慰剂组的静脉血栓栓塞的发生率为 12%, 依诺肝素钠组的静脉血栓栓塞的发生率为 4.8%, P=0.02。这种差异持续存在了 3 个月 (13.8% vs 5.5%, p=0.01)。在双盲期或随访期间, 出血或其他并发症的发生率没有差异。

### 在预期会引起活动受限的急性病患者中预防静脉血栓栓塞性疾病

在一项双盲、多中心、平行组研究中, 在有严重活动受限患者的急性病期间 (定义为步行距离<10 米, 连续≤3 天), 比较依诺肝素钠 2 000 AX aIU (20

mg) 或 4 000 A X aIU (40 mg) 每天一次皮下与安慰剂的预防 DVT 的作用。本研究包括患有心脏衰竭 (NYHA III 或 IV 级) 的患者; 急性呼吸衰竭或合并慢性呼吸功能不全、急性感染或急性风湿病患者; 伴有至少一个 VTE 风险因素 (年龄≥75 岁、癌症、既往 VTE、肥胖、静脉曲张、激素治疗和慢性心脏或呼吸衰竭) 的患者。

共纳入 1,102 名患者, 其中 1,073 名接受了 6 至 14 天的治疗 (中位时间为 7 天)。与安慰剂相比, 依诺肝素钠 4 000 A X aIU (40 mg) 每天一次皮下给药显著降低了 VTE 发生率。疗效数据见下表。

	依诺肝素钠 2 000 A X aIU (20 mg) 每天一次皮 下 n (%)	依诺肝素钠 4 000 A X aIU (40 mg) 每天一次皮 下 n (%)	安慰剂 n (%)
所有在急性病期 间接受治疗的患 者	287 (100)	291(100)	288 (100)
VTE 总计 (%)	43 (15.0)	16 (5.5)*	43 (14.9)
• DVT 总计 (%)	43 (15.0)	16 (5.5)	40 (13.9)
• 近端 DVT (%)	13 (4.5)	5 (1.7)	14 (4.9)
VTE = 静脉血栓栓塞性事件, 包括 DVT、PE 和认为由血栓栓塞引起的死亡 * 与安慰剂组相比, P 值=0.0002			

在入组约 3 个月以后, 依诺肝素钠 4 000 A X aIU (40 mg) 治疗组的 VTE 发生率仍明显低于安慰剂治疗组。

出血总计和大出血的发生率在安慰剂组分别为 8.6%和 1.1%, 在依诺肝素钠 2 000 A X aIU (20 mg) 组分别为 11.7%和 0.3%, 在依诺肝素钠 4 000 A X aIU 组 (40 mg) 分别为 12.6%和 1.7%。

#### 治疗伴或不伴肺栓塞的深静脉血栓形成

在一项多中心、平行组研究中, 900 例急性下肢深静脉血栓形成伴或不伴肺栓塞的患者, 住院期间接受如下随机治疗, (i) 依诺肝素钠 150 A X aIU /kg (1.5 mg/kg) 每天一次皮下, (ii) 依诺肝素钠 100 A X aIU /kg (1 mg/kg) 每 12 小时一次皮下, 或者是 (iii) 肝素静脉推注 (5 000 A X aIU) 随后连续输注 (使 aPTT 达 55~85 秒)。所有患者在开始治疗的 72 小时内接受了华法林钠 (根据凝血酶原时间调整剂量, 使 INR 达到 2 至 3), 并连续使用 90 天。依诺肝素钠或标准肝素治疗至少 5 天, 直至达到华法林的目标 INR。两种依诺肝素

钠方案在降低复发性静脉血栓栓塞的风险方面与标准肝素治疗是等效的（DVT 和/或 PE）。疗效数据见下表。

	依诺肝素钠 150 A X aIU /kg (1.5 mg/kg) 每天一次 SC n (%)	依诺肝素钠 100 A X aIU /kg (1 mg/kg) 每天两次 SC n (%)	肝素 aPTT 调整的 IV 治疗 n (%)
所有接受治疗的 DVT 伴或不伴肺 栓塞的患者	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE 总计 (%)	13 (4.4)*	9 (2.9)*	12 (4.1)
• 仅 DVT (%)	11 (3.7)	7 (2.2)	8 (2.8)
• 近端 DVT (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
• PE (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)
VTE = 静脉血栓栓塞事件 (DVT 和/或 PE) * VTE 总数的治疗差异的 95% 可信区间为: • 依诺肝素钠每天一次和肝素 (-3.0 至 3.5) • 依诺肝素钠每 12 小时一次和肝素 (-4.2 至 1.7)。			

大出血的发生率在依诺肝素钠 150 A X aIU /kg (1.5 mg/kg) 每天一次组为 1.7%，在依诺肝素钠 100 A X aIU /kg (1 mg/kg) 每天两次组为 1.3%，在肝素组为 2.1%。

#### 用于活动性癌症患者长期治疗深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE) 以及预防其复发

在患者数量有限的临床试验中，接受依诺肝素每日一次或每日两次给药 3-6 个月的患者报告的复发性 VTE 发生率似乎与接受华法林治疗的患者相当。

在来自 VTE 和其他血栓性疾病患者的多国登记研究 RIETE 的 4,451 例症状性 VTE 和活动性癌症患者队列中评估了现实生活中的有效性。3526 例患者接受了长达 6 个月的依诺肝素 SC 给药，925 例患者接受了亭扎肝素或达肝素 SC 给药。在 3,526 例接受依诺肝素治疗的患者中，891 例患者接受 1.5 mg/kg 每日一次作为初始治疗并延长治疗直至 6 个月（仅每日一次），1,854 例患者接受初始 1.0 mg/kg 每日两次方案并延长治疗直至 6 个月（仅每日两次），687 例患者接受 1.0 mg/kg 每日两次作为初始治疗，随后接受 1.5 mg/kg 每日一次（每日两次-每日一次）作为延长治疗直至 6 个月。直至方案改变的平均和中位治疗持续时间分别为 17 天和 8 天。两个治疗组之间的 VTE 复发率无显著差异（见

表），依诺肝素符合预先指定的非劣效性标准 1.5（通过相关协变量调整的 HR 为 0.817，95% CI: 0.499-1.336）。在大出血（致死性或非致死性）和全因死亡的相对风险方面，两个治疗组之间无统计学显著性差异（见表）。

表 RIETECAT 研究中的疗效和安全性结局

结局	依诺肝素 n=3526	其他 LMWH n=925	依诺肝素/其他 LMWH 的调整风险比[95%置信区间]
VT E 复发率	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [ 0.499-1.336]
大出血	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [ 0.899-2.577]
非大出血	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
总体死亡	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [ 0.813-1.165]

在 6 个月完成者中 RIETECAT 研究中使用的每种治疗方案的结局概述如下：

表 按不同方案列出的完成 6 个月治疗的患者的 6 个月结局

结局 N (%) (95% CI)	依诺肝素 所有 方案 N=1432	依诺肝素所有方案					欧盟批 准的 LMWH N=428
		依诺肝 素 OD N=444	依诺肝 素 BID N=529	依诺肝 素 BID 至 OD N=406	依诺肝 素 OD 至 BID N=14	依诺肝 素多次 转换 N=39	
VTE 复 发	70 (4.9%) (3.8%- 6.0%)	33 (7.4%) (5.0%- 9.9%)	22 (4.2%) (2.5%- 5.9%)	10 (2.5%) (0.9%- 4.0%)	1 (7.1%) (0%- 22.6%)	4 (10.3%) (0.3%- 20.2%)	23 (5.4%) (3.2%- 7.5%)

大出血 (致死性和非致死性)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
具有临床意义的非大出血	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
全因死亡	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
致死性 PE 或与致死性出血相关的死亡	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

\*所有数据及 95% CI

#### 治疗不稳定型心绞痛与非 ST 段抬高型心肌梗死

在一项大型的多中心研究中，纳入 3,171 例不稳定型心绞痛或非 Q 波心肌梗死急性期患者，在联用阿司匹林（100 至 325 mg 每日一次）的基础上随机接受依诺肝素钠 100 AX aIU/kg（1 mg/kg）每 12 小时一次，或者普通肝素（接受根据 aPTT 调整剂量）。最少 2 至 8 天，临床症状稳定、施行血管成形术或出院后可停药。30 天期随访期。与肝素相比，依诺肝素钠显著降低了心绞痛、心肌梗死和死亡的综合发生率。第 14 天时从 19.8% 降低至 16.6%（相对风险降低了 16.2%）。综合发生率降低持续至 30 天后（从 23.3% 降低至 19.8%；相对风险降低了 15%）。

尽管皮下注射部位出血的发生率更高，但是大出血的发生率没有显著差异。

#### 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死

在一项大型的多中心研究中，20,479 例接受溶栓治疗的 STEMI 患者被随机分组接受依诺肝素钠单次 3 000 AX aIU（30 mg）静脉推注和 100 AX aIU/kg（1 mg/kg）皮下给药，然后 100 AX aIU/kg（1 mg/kg）皮下注射每 12 小时一次；或者接受根据 aPTT 调整的普通肝素，静脉给药 48 小时。所有患者均还接受阿司匹林治疗至少 30 天。对于重度肾功能不全的患者和年龄至少为 75 岁的

老年患者，调整依诺肝素钠的剂量。依诺肝素钠最长使用 8 天或至出院（以先到者为准）。

4,716 例施行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者接受盲态下的研究药物进行抗栓药物支持治疗。接受依诺肝素钠的患者，在进行 PCI 时如果最后一次皮下给药是在球囊扩张前 8 小时以内，就不用额外给药；如果最后一次皮下给药是在球囊扩张前 8 小时以上，就静脉推注依诺肝素钠 30 A X aIU/kg（0.3 mg/kg）。

与普通肝素相比，依诺肝素钠显著降低了主要终点事件的发生率（随机分组后 30 天内因任何原因死亡或再次心肌梗死的综合事件）[12.0% vs 9.9%]，相对风险降低了 17%（ $P < 0.001$ ）。

依诺肝素钠组在 48 小时即可观察到明显获益，与普通肝素治疗组相比，依诺肝素钠组再次心肌梗死的相对风险降低了 35%（ $P < 0.001$ ）。

依诺肝素钠各关键亚组的主要终点获益是一致的，包括年龄、性别、梗死部位、糖尿病病史、既往心肌梗死病史、所用的纤溶药类型、研究药物的治疗时间。

随机分组后 30 天内施行经皮冠状动脉介入治疗的患者，于普通肝素相比，依诺肝素钠相对风险降低了 23%。

依诺肝素钠组的 30 天内死亡、再次心肌梗死、颅内出血复合终点的发生率（10.1%）明显低于肝素组（12.2%），相对风险降低了 17%（ $P < 0.0001$ ）。依诺肝素钠组 30 天内大出血的发生率显著高于肝素组（2.1% vs 1.4%， $P < 0.0001$ ）。依诺肝素钠组胃肠道出血的发病率（0.5%）高于肝素组（0.1%），但是两组的颅内出血发生率相似（依诺肝素钠组为 0.8%，肝素组为 0.7%）。依诺肝素钠主要终点获益可以从最初 30 天持续 12 个月。

### 肝功能不全

根据文献资料，在肝硬化患者（Child Pugh B-C 级）中使用依诺肝素钠 4 000 A X aIU（40 mg）预防门静脉血栓形成是安全有效的。而文献研究存在一定的局限性，所以在肝功能不全患者中应谨慎使用，因为这些患者的出血可能性增加（见【注意事项】），而且未在肝硬化患者中（Child Pugh A、B、C 级）进行正式的剂量探索研究。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

依诺肝素是一种低分子肝素，它将标准肝素的抗血栓和抗凝活性分开，主要特点是相对于抗凝血因子 IIa 即抗凝血酶活性，其抗 Xa 活性更高，这两种活性比值为 3.6。依诺肝素在预防剂量下不会明显影响 aPTT，治疗剂量下，在活性峰值时可以将 aPTT 时间比对照时间延长 1.5 到 2.2 倍。

#### **毒理研究**

## 遗传毒性

依诺肝素Ames试验、小鼠淋巴瘤细胞正向突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、以及大鼠体内微核试验结果均为阴性。

## 生殖毒性

大鼠皮下给予依诺肝素20 mg/kg/天, 未见对雄性和雌性大鼠的生育力的明显影响; 妊娠大鼠和兔皮下给予依诺肝素30 mg/kg/天, 未见胚胎胎仔生长发育毒性; 哺乳大鼠乳汁中的依诺肝素及其代谢产物的量很少; 依诺肝素透过动物胎盘的量非常少。

## 【药代动力学】

### 一般特点

已经对依诺肝素钠在推荐剂量范围内的单次和多次皮下给药后和单次静脉给药后的药代动力学参数进行了研究, 主要是血浆抗 Xa 因子活性的时程和抗 IIa 活性。采用经验证的酰胺水解法进行抗 Xa 和抗 IIa 药代动力学活性的定量检测。

### 吸收

根据抗 Xa 因子活性, 依诺肝素钠皮下注射后的绝对生物利用度接近 100%。

可以使用不同的剂量、剂型和给药方案。

在皮下注射后 3~5 小时观察到血浆抗 Xa 活性达到峰值, 单次皮下给药剂量为 2 000 AX aIU、4 000 AX aIU、100 AX aIU/kg 和 150 AX aIU/kg (20 mg、40 mg、1 mg/kg 和 1.5 mg/kg) 时, 抗 Xa 活性分别约达 0.2、0.4、1 和 1.3 AX aIU/ml。

3 000 AX aIU (30 mg) 静脉推注后立即皮下给予 100 AX aIU / kg (1 mg/kg) 每 12 小时一次, 第二天达到稳态, 初始的最大抗 Xa 活性水平为 1.16 AX aIU / ml (n= 16), 平均暴露量对应 88%的稳态水平。

在健康志愿者中, 重复皮下给予 4 000 AX aIU (40 mg) 每日一次和 150 AX aIU/kg (1.5 mg/kg) 每日一次, 在第 2 天达到稳态, 平均暴露率比单次给药后高了约 15%。重复皮下给予 100 AX aIU/kg (1 mg/kg) 每日两次, 第 3 至 4 天达到稳态, 平均暴露量比单次给药后高了约 65%, 抗 Xa 活性水平的最大值和最小值的平均值分别为 1.2 和 0.52 AX aIU/ml。

在健康志愿者中, 注射量和给药浓度超出 100~200 mg/ml 的范围对药代动力学参数没有影响。

在推荐的剂量范围内, 依诺肝素钠的药代动力学是线性的。

患者内和患者间的变异性很低。皮下重复给药后没有蓄积。

皮下给药后, 血浆抗 IIa 活性比抗 Xa 活性低了约 10 倍。在皮下注射后约 3~4 小时观察到抗 IIa 活性的平均值达峰, 重复给予 100 AX aIU/kg (1

mg/kg) 每日两次和 150 A X aIU/kg (1.5 mg/kg) 每日一次, 抗 IIa 活性分别为 0.13 A X aIU/ml 和 0.19 A X aIU/ml。

### 分布

依诺肝素钠的抗 Xa 活性的分布容积约为 4.3 升, 接近于血容量。

### 生物转化

依诺肝素钠主要在肝脏经脱硫酸和/或解聚作用代谢为分子量较低且生物学效力大大降低的代谢物

### 消除

依诺肝素以及其代谢产物是通过肾脏(不饱和机制)以及胆汁途径清除。

依诺肝素钠是一种低清除率药物, 在 150 A X aIU/kg (1.5 mg/kg) 剂量静脉输注 6 小时后的平均抗 Xa 因子的血浆清除率为 0.74 L/h。

消除表现为单相, 单次皮下给药后的半衰期为约 5 小时, 重复给药后的半衰期为 7 小时。

有活性片段的肾脏清除约占给药剂量的 10%, 而且有活性片段和无活性片段的总肾脏排泄量占给药剂量的 40%。

### 特殊人群

#### 老年患者

根据群体药代动力学分析结果, 肾功能正常时, 依诺肝素钠在老年受试者的药代动力学特征与年轻受试者没有差异。

但是, 因为已知肾功能随着年龄增长而下降, 所以老年患者可能出现依诺肝素钠消除降低。

#### 肝功能不全

在晚期肝硬化患者中进行了一项使用依诺肝素钠 4 000 A X aIU (40 mg) 每日一次治疗的研究, 抗 Xa 因子活性最大值降低与肝功能不全严重程度的增加相关(采用 Child Pugh 分级方法进行评估)。这种抗 Xa 因子活性最大值降低主要归因于肝功能不全患者 ATIII 合成降低而继发的 ATIII 水平降低。

#### 肾功能不全

已经观察到: 抗 Xa 因子的血浆清除率和稳态时的肌酐清除率有线性关系, 这表明肾功能不全患者的依诺肝素钠清除率降低。稳态时的 AUC 表示了抗 Xa 因子的暴露量, 重复皮下给予 4 000 A X aIU (40 mg) 每日一次后, 轻度(肌酐清除率为 50~80 ml/min)和中度(肌酐清除率为 30~50 ml/min)肾功能不全的抗 Xa 因子的暴露量略微增加。在重度肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)的患者中, 重复皮下给予 4 000 A X aIU (40 mg) 每日一次后, 稳态 AUC 明显增加, 平均增加了 65% (见【注意事项】)。

#### 血液透析



单次静脉给予 25 AXaIU、50 AXaIU 或 100 AXaIU/kg (0.25、0.50 或 1.0 mg/kg) 后, 依诺肝素钠的药代动力学与对照人群相似, 但是 AUC 比对照人群高了两倍。

### 体重

在肥胖的健康志愿者 (BMI 30~48 kg/m<sup>2</sup>) 中, 反复皮下给予 150 AXaIU/kg (1.5 mg/kg) 每日一次后, 稳态的抗 Xa 因子活性的平均 AUC 略高于非肥胖的对照受试者, 但是最大血浆抗 Xa 因子活性水平却没有增加。在皮下给药的肥胖受试者中, 对体重校准的清除率较低。

当给予未经体重校正的剂量时, 发现单次皮下给予 4 000 AXaIU (40 mg) 以后, 与体重正常的对照受试者相比, 低体重 (45kg) 女性的抗 Xa 因子暴露增加了 52%, 低体重 (57kg) 男性的抗 Xa 因子暴露增加了 27% (见【注意事项】)。

### 药代动力学相互作用

依诺肝素钠和溶栓药合用时, 未观察到药代动力学相互作用。

### **【贮藏】**

遮光, 密闭, 低于 25°C 储存。

### **【包装】**

注射器, 2 支/盒

### **【有效期】**

36个月

### **【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20190036

### **【批准文号】**

0.2ml :2000AXaIU: 国药准字HJ20170268

0.4ml :4000AXaIU: H20170269

0.6ml :6000AXaIU: H20170270

0.8ml :8000AXaIU: 国药准字HJ20170271

1.0ml :10000AXaIU: 国药准字HJ20170272

进口分包装批准文号: 0.4ml :4000 AXaIU: 国药准字J20180035

0.6ml :6000 AXaIU: 国药准字J20180036

### **【上市许可持有人】**

名称: Sanofi-aventis France

注册地址: 82 avenue Raspail – 94250 Gentilly, FRANCE

**【生产企业】**

企业名称： SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

生产地址： 180 rue Jean Jaures 94702 MAISONS-ALFORT CEDEX France

**【分包装企业】**

名称： 赛诺菲（北京）制药有限公司

地址： 北京市北京经济技术开发区兴盛街7号

邮政编码： 100176

**【境内联系机构】**

名称： 赛诺菲（中国）投资有限公司

注册地址： 北京市朝阳区建国路112号7层

产品咨询电话： 800(400)-820-8884