

## **Состав**

действующее вещество: эноксапарин натрия

1 мл эноксапарина натрия с анти-фактор Ха активностью 10000 МЕ, что эквивалентно эноксапарина натрия 100 мг;

6000 анти-фактор Ха МЕ/0,6 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 60 мг;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* бесцветный или светло-желтый прозрачный раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Группа гепарина. Эноксапарин.

Код АТХ В01А В05.

## **Фармакодинамика**

Эноксапарин - это низкомолекулярный гепарин (НМГ), в котором анти тромботическая и антикоагулянтная активности стандартного гепарина не связаны между собой. Он имеет более высокую анти-фактор Ха активность, чем анти-фактор IIa (или анти тромбиновую) активность (их соотношение составляет 3,6).

При применении в профилактических дозах эноксапарин не имеет значительного влияния на АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).

При применении лечебных доз препарата АЧТВ может быть пролонгирован и в 1,5-2,2 раза превышать контрольное время максимальной активности. Эта пролонгация отражает остаточную анти тромбиновую активность.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с тромболитическим средством у больных, которым проводят дальнейшую коронарную ангиопластику, а также у больных, которым эту процедуру не проводят.

В масштабном многоцентровом клиническом исследовании 20479 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после получения фибринолитической терапии были рандомизированы разделены на группы для получения или эноксапарина в виде болюсной инъекции 3000 анти-фактор Ха МЕ, вслед за которой немедленно подкожно вводили дозу 100 анти-фактор Ха МЕ/кг, а затем проводили подкожные инъекции по 100 анти-фактор Ха МЕ/кг каждые 12 часов, или для ввода внутривенного нефракционированного гепарина в виде болюсной инъекции 60 МЕ/кг (максимум 4000 МЕ/кг) с последующей постоянной инфузией в дозе, которая была скорректирована в зависимости от показателя активированного частичного тромбопластинового времени.

Подкожные инъекции эноксапарина проводили до выписки из стационара или не более 8 суток (в 75% случаев - не менее 6 суток). Половине больных, получавших гепарин, препарат вводили не менее 48 часов (в 89,5% случаев  $\geq$  36 часов). Все больные также получали ацетилсалициловую кислоту в течение не менее 30 суток. Дозу эноксапарина для больных в возрасте  $\geq$  75 откорректировали 0,75 мг/кг (75 анти-фактор Ха МЕ/кг) в виде подкожной инъекции каждые 12 часов без начальной болюсной инъекции.

В ходе исследования 4716 (23%) больным было проведено коронарную ангиопластику на фоне антитромботической терапии с применением замаскированных исследуемых препаратов. Больные не получали дополнительные дозы, если с момента последней подкожной инъекции эноксапарина до раздувания баллона прошло менее 8 часов, или же получали болюсную внутривенную инъекцию эноксапарина в дозе 0,3 мг/кг (30 анти-фактор Ха МЕ/кг), если с момента последней подкожной инъекции эноксапарина до раздувания баллона прошло более 8 часов.

Эноксапарин дал возможность значительно уменьшить частоту событий, которые соответствуют первичным конечным точкам (комбинированная конечная точка, включающая в себя рецидив инфаркта миокарда и летальность с любой причине в течение 30-дневного периода наблюдения после включения в исследование: 9,9% в группе эноксапарина по сравнению с 12% в группе нефракционированного гепарина (снижение относительного риска - 17% ( $p < 0,001$ )). Частота рецидива инфаркта миокарда была значительно ниже в группе эноксапарина (3,4% по сравнению с 5%,  $p < 0,001$ , снижение относительного риска - 31%). Летальность была ниже в группе эноксапарина, однако разница между группами не было статистически достоверным (6,9% по сравнению с 7,5%,  $p = 0,11$ ).

Преимущество эноксапарина с точки зрения первичной конечной точки была безоговорочной независимо от подгруппы (возраст, пол, локализация инфаркта

миокарда, диабет или инфаркт миокарда в анамнезе, тип назначенного тромболитика и промежутков времени между появлением первых клинических признаков и началом лечения).

Эноксапарин продемонстрировал значительное преимущество по сравнению с нефракционированным гепарином с точки зрения первичного критерия эффективности как у больных, перенесших коронарную ангиопластику в 30-дневный период после включения в исследование (10,8% по сравнению с 13,9%, 23% снижение относительного риска), так и у больных, которым коронарную ангиопластику не проводили (9,7% по сравнению с 11,4% на 15% снижение относительного риска).

Частота возникновения массивных кровотечений до 30-го дня была достоверно выше в группе эноксапарина (2,1%) по сравнению с группой гепарина (1,4%). Частота желудочно-кишечных кровотечений была выше в группе эноксапарина (0,5%), чем в группе гепарина (0,1%), тогда как частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах была одинаковой (0,8% в случае применения эноксапарина по сравнению с 0,7% в случае применения гепарина).

Анализ комбинированных критериев, с помощью которых определяли клиническую пользу, показал статистически значимое преимущество ( $p < 0,0001$ ) эноксапарина над нефракционированным гепарином: снижение относительного риска на 14% в пользу эноксапарина (11% по сравнению с 12,8%) для комбинированных критериев, включавших летальный исход, рецидив инфаркта миокарда и тяжелой кровотечение (критерии Тиме) до 30-го дня, и 17% (10,1% по сравнению с 12,2%) для комбинированных критериев, включающих летальный исход, рецидив инфаркта миокарда и внутричерепное кровоизлияние до 30-го дня.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры препарата оцениваются по изменениям со временем анти-фактор Ха и анти-фактор IIa активности в плазме крови при применении в рекомендованных диапазонах доз.

*Биодоступность.* При подкожном введении эноксапарин всасывается быстро и практически полностью (почти на 100%). Максимальная активность в плазме крови наблюдается в период между 3-й и четвертую ч после введения.

Эта максимальная активность (выраженная в анти-фактор Ха МЕ) составляет  $0,18 \pm 0,04$  (после введения 2000 анти-фактор Ха МЕ),  $0,43 \pm 0,11$  (после введения 4000 анти-фактор Ха МЕ) и  $1,01 \pm 0,14$  (после введения 10000 анти-фактор Ха МЕ).

Болюсная внутривенная инъекция 30 мг (0,3 мл 3000 анти-фактор Ха МЕ) с последующими подкожными инъекциями по 1 мг/кг (100 анти-фактор Ха МЕ/кг) каждые 12 часов приводит к достижению начального максимального уровня концентрации анти-фактора Ха, составляет 1,16 МЕ/мл ( $n = 16$ ), и среднего показателя площади под фармакокинетической кривой, соответствующей 88% равновесного уровня. Равновесное состояние достигается на второй день лечения.

В рекомендованном диапазоне доз фармакокинетика эноксапарина является линейной. Различия в показателях отдельного пациента и между пациентами весьма незначительны. После повторного подкожного введения здоровым добровольцам 40 мг (0,4 мл 4000 анти-фактор Ха МЕ) 1 раз в сутки равновесное состояние было достигнуто на второй день, при этом средняя активность эноксапарина была почти на 15% выше, чем та, наблюдавшаяся при однократном введении.

Стабильные уровни активности эноксапарина достаточно прогнозируемыми при введении однократных доз. После повторного подкожного введения 1 мг/кг (100 анти-фактор Ха МЕ/кг) 2 раза в сутки равновесное состояние было достигнуто в период между 3-й и четвертую временем, при этом средняя AUC была на 65% выше, чем та наблюдавшаяся при однократном введении, а максимальная и минимальная анти-фактор Ха активность составляла 1,2 и 0,52 анти-фактор Ха МЕ/мл соответственно. Учитывая показатели фармакокинетики эноксапарина натрия эта разница в достижении равновесного состояния ожидается также и для терапевтического диапазона доз.

Анти-фактор Ха активность в плазме после подкожного введения почти в 10 раз ниже, чем анти-фактор IIa активность. Средняя максимальная анти-фактор Ха активность наблюдается примерно через 3-4 часа после введения препарата, достигая 0,13 анти-фактор Ха МЕ/мл после повторного введения дозы 1 мг/кг (100 анти-фактор Ха МЕ/кг) два раза в сутки.

*Распределение.* Объем распределения эноксапарина натрия по анти-фактор Ха активности составляет примерно 5 л и почти соответствует объему циркулирующей крови.

*Метаболизм.* Метаболизм эноксапарина происходит преимущественно в печени (путем десульфатизации и деполимеризации).

*Выведение.* После введения препарата период полувыведения по анти-фактор Ха активности у низкомолекулярных гепаринов является более продолжительным по сравнению с этим показателем в нефракционированного гепарина. Выведение эноксапарина Монофазные, при этом период полувыведения

составляет примерно 4 часа после однократного подкожного введения и почти 7 часов при введении повторных доз. Для низкомолекулярных гепаринов характерен более быстрый спад анти-фактор IIa активности в плазме крови по сравнению с анти-фактор Ха активностью.

Эноксапарин и его метаболиты выводятся с мочой (ненасыщаемой механизм), а также с желчью.

Почечный клиренс веществ с анти-фактор Ха активности составляет 10% введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных метаболитов - 40% дозы.

### Группы повышенного риска

Пациенты пожилого возраста. Поскольку в этой возрастной категории наблюдается физиологическое снижение функции почек, то элиминация более медленной. Это не влияет на дозировку или режим ввода при профилактическом лечении. У пациентов в возрасте от 75 лет очень важно систематически контролировать функцию почек с помощью формулы Кокрофта перед началом лечения препаратами НМГ.

Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин).

В отдельных случаях может быть полезным проведение мониторинга анти-фактор Ха активности с целью исключения возможности передозировки, если эноксапарин применять в лечебных дозах.

### **Показания**

Препарат показан для применения взрослым для:

Профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с умеренным и высоким риском, особенно у пациентов, подлежащих ортопедическим или общехирургическим оперативным вмешательствам, в том числе оперативным вмешательствам по поводу онкологических заболеваний.

Профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в терапевтических пациентах с острыми заболеваниями (такими как острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, тяжелые инфекции или ревматические заболевания) и пониженной подвижностью, которые имеют повышенный риск возникновения венозной Лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), за исключением случаев ТЭЛА, при которых может потребоваться проведение тромболитической терапии

или хирургического вмешательства.

Профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

При остром коронарном синдроме:

- для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI), в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты;
- для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), в том числе у пациентов, которым планируется медикаментозное лечение или дальнейшее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

## **Противопоказания**

Эноксапарин натрия противопоказан к применению пациентам с такими состояниями:

Повышенная чувствительность к эноксапарина натрия, гепарина или его производных, в том числе других низкомолекулярных гепаринов.

Наличие в анамнезе иммуноопосредованных гепарин тромбоцитопении (ГИТ) в пределах последних 100 дней при наличии циркулирующих антител (см. Также раздел «Особенности применения»).

Активное клинически значимое кровотечение и состояния с высоким риском возникновения кровотечения, в том числе недавно перенесенный геморрагический инсульт, язва желудочно-кишечного тракта, присутствие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном мозге, спинном мозге или глазах, известное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы или серьезные пороки развития интраспинальной или интрацеребральных сосудов.

Спинальная или эпидуральная анестезия или локорегионарная анестезия, если эноксапарин натрия использовался для лечения в пределах предыдущих 24 часов (см. Раздел «Особенности применения»).

Несовместимость.

Подкожная инъекция. Не смешивать с другими лекарственными средствами.

Внутривенная (болюсная) инъекция (исключительно для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST). Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с физиологическим раствором хлорида натрия (0,9%) или 5% раствором глюкозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Не рекомендуется одновременное применение с нижеприведенными препаратами.

Лекарственные средства, влияющие на гемостаз (см. Раздел «Особенности применения»). Некоторые средства, влияющие на гемостаз, рекомендуется отменять до назначения лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда такие средства абсолютно показаны. Если такая комбинация показана, эноксапарин натрия необходимо применять при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге.

*К таким препаратам относятся:*

- салицилаты для системного применения, ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе кеторолак;
- другие тромболитиков (например альтеплазой, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагулянты (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Препараты, с которыми одновременное применение необходимо осуществлять с осторожностью.

*Другие лекарственные средства, влияющие на гемостаз, такие как:*

- ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту, применяется в антиагрегантного дозе (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и антагонисты гликопротеина IIb/IIIa, что показаны при остром коронарном синдроме, из-за риска возникновения кровотечения;
- декстран 40;
- глюкокортикоиды для системного применения.

Лекарственные средства, которые увеличивают уровень калия в сыворотке крови, могут назначаться одновременно с эноксапарином натрия при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

## **Особенности применения**

### Общие предостережения.

Эноксапарин натрия нельзя назначать как взаимозаменяемый (единица за единицу) вместо других низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Эти лекарственные средства отличаются своими процессами производства, молекулярными массами, специфическими анти-Ха и анти-IIa активностями, единицами активности, дозировкой и клинической эффективностью и безопасностью. Это обуславливает различия фармакокинетики и биологической активности (например антитромбиновой активности, взаимодействия с тромбоцитами).

В связи с этим необходимо уделять особое внимание инструкциям по применению, специфическим для каждого патентованного лекарственного средства, и соблюдать их.

Наличие гепарин тромбоцитопении (ГИТ) в анамнезе (> 100 дней).

Применение эноксапарина натрия пациентам, в анамнезе у которых есть иммуноопосредованная ГИТ в пределах последних 100 дней при наличии циркулирующих антител, противопоказано (см. «Противопоказания»). Циркулирующие антитела могут оставаться в течение нескольких лет.

Эноксапарин натрия следует применять с крайней осторожностью пациентам, в анамнезе которых (> 100 дней) является иммуноопосредованных ГИТ без циркулирующих антител.

Решение о применении эноксапарина натрия в таком случае необходимо принимать только после тщательной оценки соотношения польза/риск и после того, как была рассмотрена возможность применения альтернативных негепариновых средств лечения (например данапароидом натрия или лепирудину).

Мониторинг содержания тромбоцитов.

Также при применении НМГ существует риск появления ГИТ, опосредованной антителами, которая, как правило, развивается в промежутке между 5-м и 21-м днями после начала лечения эноксапарином натрия.

Риск ГИТ выше у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, и наблюдается преимущественно после кардиохирургических вмешательств и у пациентов с онкологическими заболеваниями.



В связи с этим рекомендуется определять содержание тромбоцитов перед началом лечения эноксапарином натрия, а также регулярно в дальнейшем во время такого лечения.

При наличии клинической симптоматики, что может указывать на ГИТ (любой новый эпизод артериальной и/или венозной тромбоэмболии, любое болезненное поражение кожи в месте инъекции, любые аллергические или анафилактикоидные реакции на фоне лечения), необходимо определить содержание тромбоцитов. Пациенты должны знать, что такие симптомы могут в них возникнуть и в таком случае им нужно сообщить об этом своему врачу.

В клинической практике при наличии подтвержденного значительного снижения уровня тромбоцитов (30-50% от исходного значения) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другое альтернативное негепариновое средство лечения.

#### *Геморрагические явления.*

Как и при применении других антикоагулянтов, может возникнуть кровотечение/кровозлияние любой локализации. При кровотечении следует исследовать ее происхождение и начать соответствующее лечение.

Эноксапарин натрия, которые и любой другой антикоагулянтный препарат, необходимо применять с осторожностью при состояниях, обуславливающих повышение вероятности кровотечения, таких как:

- нарушения гемостаза;
- наличие в анамнезе язвенной болезни;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- недавний развитие диабетической ретинопатии;
- оперативное вмешательство на нервной системе или глазах;
- одновременное применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Лабораторные анализы.

Эноксапарин натрия в дозах, применяемых для профилактики венозной тромбоэмболии, не имеет существенного влияния на время кровотечения, общие коагуляционные показатели, а также не влияет на агрегацию тромбоцитов и связывание фибриногена с тромбоцитами.

При применении препарата в высоких дозах может расти показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени свертывания (АВС). Поскольку не существует линейной зависимости между ростом АЧТВ и АВС и увеличением антитромботической активности эноксапарина натрия, то эти показатели являются ненадежными и не могут применяться для мониторинга активности эноксапарина натрия. Применение препарата при спинальной/эпидуральной анестезии или при люмбальной пункции.

Спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция не должны выполняться в пределах 24 часов после применения эноксапарина натрия в терапевтических дозах (см. Также раздел «Противопоказания»).

Сообщалось о случаях нейроаксиальных гематом при одновременном применении эноксапарина натрия и проведении процедур спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции, что приводило к долгосрочному или необратимому параличу. Эти случаи редки при применении эноксапарина натрия по схеме 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки или в низких дозах. Риск возникновения таких событий выше при применении послеоперационных постоянных эпидуральных катетеров, при одновременном применении других препаратов, влияющих на гемостаз, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, при выполнении травматических или повторных эпидуральных или спинальных процедур или у пациентов, в анамнезе которых есть оперативные вмешательства на позвоночнике или деформации позвоночника.

Для снижения потенциального риска развития кровотечений, связанных с одновременным применением эноксапарина натрия и проведением процедур эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или спинальной пункции, следует принимать во внимание фармакокинетический профиль эноксапарина натрия (см. Раздел «Фармакокинетика»). Установки или удаления эпидурального катетера или выполнения люмбальной пункции лучше выполнять тогда, когда антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия низкий, однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого отдельного пациента неизвестен. Следует дополнительно принимать во внимание, что вывод эноксапарина натрия является более длительным у пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Если врач примет решение применять антикоагулянтную терапию при выполнении эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции, необходим регулярный мониторинг с целью выявления

каких-либо симптомов неврологических расстройств, таких как боль по срединной линии спины, сенсорные и моторные расстройства (чувство онемения или слабости в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Следует проинструктировать пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о возникновении любых из указанных выше симптомов. Если подозревается образования спинальной гематомы, нужно немедленно начать соответствующие меры по диагностике и лечению, в том числе рассмотреть вопрос о проведении декомпрессии спинного мозга, даже если такое лечение может не предотвратить неблагоприятным неврологическим последствиям.

*Некроз кожи/кожный васкулит.* Сообщалось о случаях развития некроза кожи и кожного васкулита на фоне применения низкомолекулярных гепаринов; в таких случаях необходимо немедленно отменить препарат.

*Процедуры чрескожной коронарной реваскуляризации.* Для сведения к минимуму риска кровотечения после инструментальных процедур на сосудах в рамках лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) необходимо четко придерживаться рекомендуемых интервалов между введением доз эноксапарина натрия. Важно достичь гемостаза в месте пункции после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При использовании устройства для закрытия места пункции сосуда интродьюсер можно удалить сразу же после процедуры. Если используется метод ручного прижима сосуда, интродьюсер должен быть удален через 6 часов после последней внутривенной или подкожной инъекции эноксапарина натрия. Если лечение эноксапарином натрия должно быть продолжено, следующую запланированную дозу следует ввести не ранее чем через 6-8 часов после удаления интродьюсер. По месту установки катетера следует наблюдать для своевременного выявления признаков кровотечения или образования гематомы.

*Острый инфекционный эндокардит.* Применение гепарина пациентам с острым инфекционным эндокардитом, как правило, не рекомендуется ввиду риск церебральных кровоизлияний. Если такое применение расценено как абсолютно необходимое, решение следует принимать только после тщательной индивидуальной оценки соотношения польза/риск.

*Механические искусственные клапаны сердца.* Применение эноксапарина натрия с целью тромбопрофилактики у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца должным образом не изучено. Сообщалось об отдельных случаях тромбоза искусственных клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца, которые получали

эноксапарин натрия с целью тромбопрофилактики. Наличие факторов, которые могут обуславливать дополнительный риск, в том числе основное заболевание и недостаточные клинические данные, ограничивают оценку таких случаев. В некоторых из указанных случаев, наблюдавшихся у беременных женщин тромбоз приводил к смерти матери и плода.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца. Применение эноксапарина натрия с целью тромбопрофилактики у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца должным образом не изучено. В клиническом исследовании, в котором беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца получали эноксапарин натрия (100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки) с целью уменьшения риска тромбоэмболии, в 2 из 8 женщин образовались сгустки крови, которые привели к блокированию клапана и к смерти матери и плода. В послерегистрационный период поступали отдельные сообщения о тромбозе клапанов у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, которые получали эноксапарин натрия с целью тромбопрофилактики. У беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца возможен повышенный риск тромбоэмболии.

*Пациенты пожилого возраста.* При применении препарата в профилактическом диапазоне доз у пациентов пожилого возраста не наблюдалось роста склонности к кровотечениям. У пациентов пожилого возраста (особенно пациентов в возрасте от 80 лет) возможно повышение риска геморрагических осложнений при применении препарата в терапевтических дозах. Для пациентов старше 75 лет, получающих лечение препаратом по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), рекомендуется тщательный клинический мониторинг и может быть рассмотрена целесообразность снижения дозы (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

*Нарушение функции почек.* У пациентов с нарушением функции почек наблюдается увеличение экспозиции эноксапарина натрия, повышает риск возникновения кровотечения. Для таких пациентов рекомендуется тщательный клинический мониторинг, а также может быть рассмотрена целесообразность выполнения биологического мониторинга путем определения анти-Ха активности (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Эноксапарин натрия не рекомендуется к применению у пациентов с терминальной стадией заболевания почек (клиренс креатинина <15 мл/мин) ввиду отсутствия надлежащих данных по этой популяции, за исключением профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во

время гемодиализа.

Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-30 мл/мин), учитывая существенный рост экспозиции эноксапарина натрия, рекомендуется коррекция дозы препарата как при терапевтическом, так и при профилактическом применении (см. Раздел «Способ применения и дозы» ).

Пациентам с нарушением функции почек умеренного (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и легкого (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) степени тяжести коррекции дозы не рекомендуется.

*Нарушение функции печени.* Эноксапарин натрия следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени из-за повышения риска кровотечений. Корректировка дозы по результатам мониторинга уровней анти-Ха активности является ненадежным для пациентов с циррозом печени и не рекомендуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Низкая масса тела.* У женщин с низкой массой тела (<45 кг) и у мужчин с низкой массой тела (<57 кг) наблюдалось увеличение экспозиции эноксапарина натрия, который применялся в профилактических дозах (без поправки на массу тела), что может приводить к повышенному риску кровотечений. В связи с этим таким пациентам рекомендуется тщательный клинический мониторинг (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Пациенты с ожирением.* У пациентов с ожирением отмечается повышенный риск возникновения тромбозов. Безопасность и эффективность применения профилактических доз препарата пациентам с ожирением (ИМТ (индекс массы тела) > 30 кг/м<sup>2</sup>) не изучены в достаточной мере, и пока нет единого мнения относительно целесообразности корректировки дозы этой категории пациентов. По этим пациентам необходимо осуществлять тщательное наблюдение относительно возможных симптомов тромбозов.

*Гиперкалиемия.* Гепарин могут подавлять секрецию альдостерона в надпочечниках, что приводит к гиперкалиемии (см. Раздел «Побочные реакции»), особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, уже существующим метаболическим ацидозом и у пациентов, получающих лекарственные средства с известной способностью повышать уровень калия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо периодически контролировать содержание калия в плазме крови, особенно у пациентов с повышенным риском гиперкалиемии.

*Прослеживаемость.* Низкомолекулярные гепарины являются биологическими лекарственными средствами. С целью улучшения их определения рекомендуется, чтобы медицинские работники записывали торговое название и номер серии введенного препарата в документацию пациента.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние эноксапарина натрия на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами отсутствует или незначителен.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* У людей отсутствуют доказательства того, что эноксапарин проникает через плацентарный барьер во время второго и третьего триместров беременности. Информация в отношении первого триместра пока отсутствует.

Во время исследований на животных никаких признаков фетотоксичности или тератогенности препарата выявлено не было. Данные, полученные в экспериментах на животных, показали, что проникновение эноксапарина через плаценту является минимальным.

Эноксапарин натрия следует назначать беременным только в случае установления врачом четкой потребности в таком лечении. За беременными женщинами, которые получают эноксапарин натрия, необходимо осуществлять тщательное наблюдение о возникновении признаков кровотечения или чрезмерной антикоагулянтного действия, а также нужно проинформировать таких пациенток о риске геморрагических явлений. В целом имеющиеся данные указывают на отсутствие каких-либо доказательств повышенного риска кровотечений, тромбоцитопении или остеопороза у таких пациенток по сравнению с этим риском у не беременных женщин, кроме риска, который наблюдается у беременных с искусственными клапанами сердца (см. Раздел «Особенности применения» ).

Если планируется эпидуральная анестезия, рекомендуется перед выполнением отменить лечения эноксапарином натрия (см. Раздел «Особенности применения»).

*Кормления грудью.* Неизвестно, выводится эноксапарин в грудное молоко у человека. У крыс в период лактации проникновения эноксапарина или его метаболитов в молоко является очень низким.

Всасывание эноксапарина натрия при пероральном приеме маловероятно, поэтому его можно применять во время кормления грудью.

*Фертильность.* Клинические данные о влиянии эноксапарина натрия на фертильность пока отсутствуют. Исследования на животных не показали никакого влияния препарата на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировки.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с умеренным и высоким риском. Индивидуальный тромбоэмболических осложнений риск у пациентов может быть оценен с помощью валидированного модели (шкалы) стратификации рисков.

Пациентам с умеренным риском тромбоэмболических событий рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки, которую вводят путем подкожной (п/к) инъекции. Было показано, что предоперационное начальное введение (за 2 часа до оперативного вмешательства) эноксапарина натрия в дозе 2000 МЕ (20 мг) является эффективным и безопасным при оперативных вмешательствах с умеренным риском.

У пациентов группы умеренного риска профилактическое лечение эноксапарином натрия следует продолжать в течение периода продолжительностью не менее 7-10 дней, независимо от состояния восстановления (например подвижности). Профилактику нужно продолжать до тех пор, пока у пациента больше не будет отмечаться существенно снижена подвижность.

Пациентам с высоким риском тромбоэмболических событий рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, которую желательно вводить с 12 часов до оперативного вмешательства путем подкожной (п/к) инъекции. Если есть необходимость в начале профилактического применения эноксапарина натрия за более чем 12 часов до оперативного вмешательства (например, пациент высокого риска, который ожидает отсрочено ортопедическое хирургическое вмешательство), последнюю инъекцию следует применять не позднее чем за 12 часов до оперативного вмешательства и восстановить профилактическое применение через 12 часов после оперативного вмешательства.

Для пациентов, которые подлежат большому ортопедическому хирургическому вмешательству, рекомендуется длительная тромбопрофилактика - до 5 недель.

Для пациентов с высоким риском венозной тромбоземболии (ВТЭ), которым выполняют оперативные вмешательства на органах брюшной полости или таза по поводу онкологических заболеваний, рекомендуется длительная тромбопрофилактика - до 4 недель.

Профилактика венозных тромбоземболических осложнений у терапевтических пациентов. Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, которую вводят путем п/к инъекции.

Профилактическое лечение эноксапарином натрия необходимо осуществлять в течение периода продолжительностью не менее 6-14 дней, в зависимости от состояния восстановления (например подвижности). Польза такого лечения в течение периода продолжительностью более 14 дней пока не определена.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА).

Эноксапарин натрия необходимо вводить п/к в виде инъекции 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки или в виде инъекций 100 МЕ /кг (1 мг/кг) дважды в сутки.

Схему дозирования выбирает врач, учитывая результаты индивидуальной оценки, которая должна включать оценку риска тромбоземболических событий и риска геморрагических событий. Схему дозирования по 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки следует использовать пациентам без осложнений с низким риском рецидива ВТЭ. Схему дозирования по 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки следует назначать всем другим пациентам, как пациенты с ожирением, симптомной ТЭЛА, онкологическими заболеваниями, рецидивирующими ВТЭ или тромбозом проксимальных вен (подвздошной вены).

Эноксапарин натрия применяют в среднем в течение 10 дней. При необходимости следует начать прием пероральных антикоагулянтов (см. «Переход с эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты и наоборот» в конце этого раздела).

Профилактика образования тромбов во время гемодиализа. Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 100 МЕ /кг (1 мг/кг). Пациентам с высоким риском геморрагических событий дозу следует снизить до 50 МЕ/кг (0,5 мг/кг) при наличии двойного сосудистого доступа или до 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) при наличии единого сосудистого доступа.

Во время гемодиализа эноксапарин натрия следует вводить в артериальную часть контура в начале сеанса диализа. Этой дозы, как правило, хватает для проведения диализа в течение 4 часов. Однако при возникновении фибриновых колец, например, когда сеанс длится дольше, чем обычно, можно ввести



дополнительную дозу от 50 МЕ до 100 МЕ/кг (от 0,5 до 1 мг/кг).

Данных по применению эноксапарина натрия пациентам для профилактики или лечения и во время сеансов гемодиализа нет.

Острый коронарный синдром: лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI).

Для лечения нестабильной стенокардии и NSTEMI рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг), которую вводят каждые 12 часов путем п/к инъекции и назначают в комбинации с антитромбоцитарной терапией. Лечение следует применять в течение минимум 2 дней и продолжать до клинической стабилизации пациента. Обычная продолжительность лечения составляет от 2 до 8 дней.

Для всех пациентов, которые не имеют осложнений, рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты внутрь в начальной нагрузочной дозе 150-300 мг (пациенты, которые еще не получали ацетилсалициловую кислоту) и поддерживающей дозе 75-325 мг/сутки длительно независимо от стратегии лечения.

Для лечения острого STEMI рекомендуемая доза эноксапарина натрия - однократное внутривенное (в/в) введение болюсно 3000 МЕ (30 мг) плюс доза 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к с последующим введением препарата в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов (максимум 10000 МЕ (100 мг) для каждой из первых двух доз, вводимых п/к). Следует одновременно назначать соответствующую антитромбоцитарную терапию, например ацетилсалициловую кислоту перорально (75-325 мг один раз в сутки), при отсутствии противопоказаний. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара, в зависимости от того, что произойдет раньше. При применении с тромболитической терапией (фибриноспецифических или нефибриноспецифичною) эноксапарин натрия следует вводить в промежутке от 15 минут до начала фибринолитической терапии и 30 минут после начала фибринолитической терапии.

Особенности дозирования пациентам в возрасте  $\geq 75$  лет приводятся ниже («Пациенты пожилого возраста»).

Пациентам, которым выполняют ЧКВ, в случае введения последней дозы эноксапарина натрия п/к менее чем за 8 часов до раздувания баллона дополнительные дозы больше не нужны. Если последнее п/к введение препарата было более чем за 8 часов до раздувания баллона, необходимо ввести в/в

болюсно 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг) эноксапарина натрия.

*Пациенты детского возраста.* Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия педиатрическим пациентам пока не установлены.

*Пациенты пожилого возраста.* При всех показаниях, кроме инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), пациентам пожилого возраста снижения дозы не требуется, за исключением случаев нарушения функции почек (см. Ниже «Нарушение функции почек» и «Особенности применения»).

Для лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) пациентам пожилого возраста ( $\geq 75$  лет) нельзя вводить начальный в/в болюс препарата. Применение препарата начинают с дозы 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) п/к каждые 12 часов (максимум 7500 МЕ (75 мг) для каждой из первых двух п/к доз с последующим применением препарата в дозе 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) п/к для остальных доз). Особенности дозирования для пожилых пациентов с нарушением функции почек см. ниже в подразделе «Нарушение функции почек» и разделе «Особенности применения».

*Нарушение функции печени.* Сейчас доступны лишь ограниченные данные по применению препарата пациентам с нарушением функции печени (см. Разделы «Фармакологические» и «Фармакокинетика»), поэтому по этой категории пациентов следует соблюдать осторожность (см. Раздел «Особенности применения»).

*Нарушение функции почек* (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Тяжелое нарушение функции почек. Эноксапарин натрия не рекомендуется к применению у пациентов с терминальной стадией заболевания почек (клиренс креатинина  $< 15$  мл/мин) ввиду отсутствия надлежащих данных по этой популяции, за исключением профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

*Дозирование для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-30 мл/мин)*

<i>Показания</i>	<i>Схема дозування</i>
Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень	2000 МО (20 мг) п/ш один раз на добу
Лікування ТГВ та ТЕЛА	100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу

Лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI	100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу
Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком до 75 років)	1 × 3000 МО (30 мг) в/в болюсно плюс 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і у подальшому 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години
Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком понад 75 років)	Без початкового в/в болюсу 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і у подальшому 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години

Рекомендуемая коррекция дозы не касается применения препарата для гемодиализа.

Нарушение функции почек умеренной и легкой степени тяжести. Хотя для пациентов с нарушением функции почек умеренного (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и легкого (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) степени тяжести коррекции дозы не рекомендуется, за состоянием таких пациентов необходимо проводить тщательное клиническое наблюдение.

Способ применения. Препарат Новопарин нельзя вводить внутримышечно.

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после оперативных вмешательств, лечения ТГВ и ТЭЛА, лечение нестабильной стенокардии и NSTEMI эноксапарин натрия следует вводить путем п/к инъекций.

Для лечения острого STEMI применения препарата следует начинать с однократной в/в болюсной инъекции с последующим немедленным п/к введением.

Для профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа препарат вводится в артериальную линию диализного контура.

Техника выполнения п/к инъекции.

Введение препарата желательно осуществлять в положении лежа. Эноксапарин натрия вводится путем глубокой п/к инъекции.

Во избежание потери препарата при использовании предварительно наполненных шприцев не следует удалять из шприца пузырьки воздуха перед инъекцией. Если необходимо откорректировать количество препарата, показанную для ввода, учитывая массу тела пациента, нужно использовать

градуированные предварительно наполненные шприцы, которые позволяют получить необходимый объем путем удаления избытка перед инъекцией. Следует иметь в виду, что в некоторых случаях невозможно получить точную дозу из-за характера градуировки на шприце, и тогда необходимо округлить величину объема в ближайшее показателя градуировки.

Введение препарата необходимо выполнять попеременно в левую и правую переднебоковой или заднебоковой стенки живота.

Иглу необходимо ввести в полную длину вертикально в складку кожи, которая мягко содержится между большим и указательным пальцами. Складку кожи нужно удерживать, пока инъекция не будет завершено. Не следует растирать место инъекции после введения препарата.

Система безопасности предварительно наполненных шприцев с защитной системой иглы активируется в конце инъекции.

Если пациент выполняет введения препарата себе самостоятельно, ему следует посоветовать придерживаться инструкции по самостоятельному введения препарата Новопарин в предварительно наполненном шприце.

В/в (болюсная) инъекция (только при применении препарата по показаниям острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)).

Для лечения острого STEMI применения препарата следует начинать с однократной в/в болюсной инъекции с последующим немедленным п/к введением.

Для в/в инъекции можно использовать или многодозовых флакон или предварительно наполненный шприц.

Эноксапарин натрия следует вводить через систему для в/в инфузий. Его нельзя смешивать или назначать одновременно с другими лекарственными средствами. Во избежание возможного смешения эноксапарина натрия с другими лекарственными средствами избран в/в доступ необходимо промыть достаточным количеством физиологического раствора хлорида натрия или глюкозы до введения в/в болюса эноксапарина натрия и после него, чтобы очистить порт ввода от лекарственных средств. Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с физиологическим раствором хлорида натрия (0,9%) или 5% раствором глюкозы.

Начальный болюс 3000 МЕ (30 мг). Для ввода начального болюса 3000 МЕ (30 мг) с помощью градуированного предварительно наполненного шприца необходимо удалить из шприца избыточный объем так, чтобы в шприце осталось

только 3000 МЕ (30 мг). После этого дозу 3000 МЕ (30 мг) можно непосредственно вводить в/в.

Дополнительный болюс для пациентов, которым выполняют ЧКВ, необходимо введение дополнительного в/в болюса 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг), если последнее п/к введения препарата выполняли более чем за 8 часов до раздувания баллона.

Чтобы обеспечить точность ввода такого небольшого объема, рекомендуется развести препарат до концентрации 300 МЕ/мл (3 мг/мл).

Отобрать необходимый объем разбавленного раствора шприцем для введения в систему для в/в инфузий.

После выполнения разведения объем для ввода можно рассчитать с помощью следующей формулы: [Объем разбавленного раствора (мл) = Масса тела пациента (кг) × 0,1] или используя таблицу 2. Рекомендуется выполнять разведения непосредственно перед применением препарата.

*Объем, который должен быть введен через систему для в/в инфузий после разведения препарата в концентрации 300 МЕ (3 мг)/мл.*

<i>Маса тіла</i>	<i>Необхідна доза 30 МО/кг (0,3 мг/кг)</i>	<i>Об'єм, який має бути введений після розведення препарату до кінцевої концентрації 300 МО (3 мг)/мл</i>	
		<i>мг</i>	<i>мл</i>
<i>кг</i>	<i>МО</i>		
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 часть диализного контура. Препарат вводят в артериальную линию диализного контура с целью профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

Переход с эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты.

Переход с эноксапарина натрия на антагонисты витамина К (АВК). Следует усилить клинический мониторинг и контроль лабораторных показателей [протромбиновое время, выраженное через международное нормализованное отношение (МНО)] для мониторинга эффекта АВК.

Поскольку существует определенный промежуток времени, пока АВК достигнет максимума своего эффекта, следует продолжать введение эноксапарина натрия в постоянной дозе столько, сколько нужно для поддержания МНО в целевом терапевтическом диапазоне для соответствующего показания по результатам двух последовательных анализов.

Пациентам, получающим в настоящее время АВК, АВК нужно отменить и первую дозу эноксапарина натрия вводить тогда, когда МНО уменьшится до уровня, ниже терапевтического диапазона.

Переход с эноксапарина натрия на прямые пероральные антикоагулянты (ППОА) и наоборот.

Пациентам, получающим в настоящее время эноксапарин натрия, эноксапарин натрия нужно отменить и начать применение ППОА за 0-2 часа (зависит от инструкции по применению каждого ППОА) до тех пор, когда нужно вводить следующую запланированную дозу эноксапарина натрия.

Пациентам, получающим в настоящее время ППОА, первую дозу эноксапарина натрия нужно вводить тогда, когда нужно было вводить следующую дозу ППОА.

Применение препарата при спинальной/эпидуральной анестезии или при люмбальной пункции.

Если врач примет решение о необходимости применения антикоагулянтов при спинальной/эпидуральной анестезии или при люмбальной пункции, рекомендуется осуществлять тщательное неврологическое наблюдение учитывая риск развития нейроаксиальных гематомы (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение профилактических доз. Необходимо выдержать интервал без проведения пункций продолжительностью по крайней мере 12 часов между последней инъекцией эноксапарина натрия в профилактической дозе и введением иглы или катетера.

При выполнении процедуры с пролонгированным доступом необходимо выдержать аналогичный интервал продолжительностью не менее 12 часов до момента удаления катетера.

Для пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует взвесить целесообразность удвоение времени для выполнения пункции установки или удаления катетера к крайней мере 24 часов.

Начальное введение эноксапарина натрия 2000 МЕ (20 мг) за 2 часа до оперативного вмешательства не применяется при выполнении нейроаксиальных анестезии.

Применение лечебных доз. Необходимо выдержать интервал без проведения пункций продолжительностью не менее 24 часов между последней инъекцией эноксапарина натрия в лечебной дозе и введением иглы или катетера (см. Также раздел «Противопоказания»).

При выполнении процедуры с пролонгированным доступом необходимо выдержать аналогичный интервал продолжительностью не менее 24 часов до момента удаления катетера.

Для пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует взвесить целесообразность удвоение времени для выполнения пункции установки или удаления катетера к крайней мере 48 часов.

Пациенты, получающие препарат по схеме с введением дважды в сутки (т.е. 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) дважды в сутки или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки), должны пропустить вторую дозу эноксапарина натрия, чтобы обеспечить достаточный промежуток времени до установки или удаления катетера.

В этих временных точках все еще обнаруживаются анти-Ха уровень препарата, и соблюдение этих интервалов времени не гарантирует, что они могут предотвратить развитие нейроаксиальных гематомы.

Соответственно, не следует применять эноксапарин натрия в течение по крайней мере 4 часа после спинальной/эпидуральной пункции и после удаления катетера. Такой интервал времени должен основываться на результатах оценки соотношения польза/риск, которая должна учитывать как риск тромбоза, так и риск кровотечения для этой процедуры, учитывая факторы риска, имеющиеся у этого пациента.

### Инструкции по самостоятельному введению препарата Новопарин в предварительно наполненных шприцах

1. Вымыть руки водой с мылом. Высушить их.
2. Выбрать участок в правой или левой части живота. Этот участок должен быть удален (по направлению к бокам) от пупка минимум на 5 сантиметров.
3. Менять место инъекции, выполняя ее попеременно в правую и левую стороны живота, в зависимости от того, в какую сторону было сделано инъекцию в прошлый раз. Очистить место инъекции тампоном со спиртом.
4. Осторожно снять колпачок с иглы, присоединенной к шприцу с препаратом Новопарин. Выбросить этот колпачок. Шприц есть предварительно наполненной и готовым к использованию. Не нажимать на поршень для выполнения инъекции чтобы избавиться пузырьков воздуха. Это может привести к потере лекарственного средства. После того, как снят колпачок, не допускать, чтобы игла касалась чего-либо. Это необходимо для обеспечения того, что игла будет оставаться чистой (стерильной).
5. Держать шприц в руке так, как карандаш при письме, указательным и большим пальцами другой руки слегка оттяните очищенную область живота, чтобы образовалась складка. Обязательно содержать кожную складку в течение всей инъекции.
6. Держать шприц таким образом, чтобы игла была направлена вниз (вертикально под углом 90°). Ввести иглу в кожную складку на полную длину.
7. Нажать поршень шприца пальцем. Обязательно содержать кожную складку в течение всей инъекции.
8. Вынуть иглу, извлекая ее прямо в обратном направлении. Теперь можно отпустить складку кожи. Сразу же выбросить шприц в ближайший контейнер для острых предметов.

Во избежание образования синяка не растирать место инъекции после введения препарата.

**Дети**



Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия педиатрическим пациентам пока не установлены.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Непреднамеренное передозировки эноксапарина натрия в результате в/в, экстракорпорального или п/к введения может приводить к геморрагическим осложнениям. После приема даже достаточно высоких доз всасывание эноксапарина натрия маловероятно.

*Лечение.* Антикоагулянтные эффекты препарата могут быть в значительной степени нейтрализованы медленным в/в введением протамина. Доза протамина зависит от введенной дозы эноксапарина натрия:

1 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия, если эноксапарин натрия был введен в пределах предыдущих 8 часов.

Можно использовать инфузионная введение протамина в дозе 0,5 мг на каждые 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия, если эноксапарин натрия был введен за более чем 8 часов к применению протамина или если была определена необходимость назначения второй дозы протамина.

Через 12 часов после введения эноксапарина натрия применения протамина может быть не нужным.

Однако даже при применении высоких доз протамина анти-Ха активность эноксапарина натрия никогда не нейтрализуется в полной мере (максимум примерно на 60%) (см. Инструкции по применению протаминовых солей).

## **Побочные реакции**

Общее описание профиля безопасности препарата. Эноксапарин натрия изучался у более чем 15 000 пациентов, получавших эноксапарин натрия в рамках клинических исследований. Среди них было 1776 случаев применения препарата для профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедических оперативных вмешательств или оперативных вмешательств на органах брюшной полости у пациентов с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, 1169 случаев применения препарата для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями и очень ограниченной подвижностью, 559 случаев применения препарата тромбоза глубоких вен с тромбоемболией легочной артерии или без нее, 1578 случаев применения препарата нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и 10 176

случаев применения препарата острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Схемы применения эноксапарина натрия в этих клинических исследованиях были различными в зависимости от показаний. Доза эноксапарина натрия для профилактики тромбоза глубоких вен после оперативных вмешательств или у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями и очень ограниченной подвижностью составляла 4000 МЕ (40 мг) п/к один раз в сутки. Для лечения тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее пациенты получали эноксапарин натрия или в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов, или в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) п/к один раз в сутки. В клинических исследованиях, в которых препарат применялся для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, дозы составляли 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов, а в клиническом исследовании, в котором препарат применялся для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, схема применения эноксапарина натрия включала введение 3000 МЕ (30 мг) в/в болюсно с последующим введением препарата в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/к каждые 12 часов.

В клинических исследованиях нежелательными реакциями, о которых сообщалось чаще всего, были геморрагические явления, тромбоцитопения и тромбоцитоз (см. Раздел «Особенности применения» и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже).

Табличный перечень побочных реакций. Другие побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и о которых сообщалось в период послерегистрационного применения препарата (\* указывает на побочные реакции в период послерегистрационного применения препарата), подробно описаны ниже.

Частота определялась следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным). В пределах каждой категории «Система-Орган-класс» побочные реакции представлены в порядке убывания степени их серьезности.

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Часто: геморрагические явления, геморрагическая анемия \*, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редко: эозинофилия \*.

Редко: случаи иммуноаллергическая тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых из этих случаев тромбоз был затруднен инфарктом органов или ишемией конечностей (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны иммунной системы.*

Часто: аллергическая реакция.

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, в том числе шок \*.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головная боль \*.

*Со стороны сосудов.*

Редко: спинальная гематома \* (или нейроаксиальных гематома). Эти реакции приводили к неврологическим расстройствам различной степени тяжести, в том числе к длительному или необратимому параличу (см. Раздел «Особенности применения»).

*Гепатобилиарной системы.*

Очень часто: повышение уровня печеночных ферментов (главным образом уровней трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы).

Нечасто: гепатоцеллюлярной поражения печени \*.

Редко: холестатическое поражения печени \*.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Часто: крапивница, зуд, эритема.

Нечасто: буллезный дерматит.

Редко: алопеция \*, кожный васкулит \*, некроз кожи \*, который возникает, как правило, в месте инъекции (эти явления обычно предшествует пурпура или эритематозные бляшки, инфильтрированные и болезненные). Узелки в месте инъекции \* (воспалительные узелки, которые представляли собой некистозни «карманы» эноксапарина). Они рассасываются через несколько дней и не требуют отмены препарата.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей.*

Редко: остеопороз \* после длительной терапии (в течение более чем 3 месяцев).

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата.*

Часто: гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции, другая реакция в месте инъекции (например отек, кровоизлияние, гиперчувствительность, воспаление, объемное образование, боль или другие реакции).

Нечасто: местное раздражение, некроз кожи в месте инъекции.

*Изменения по результатам обследований.*

Редко: гиперкалиемия \* (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Описание отдельных нежелательных реакций.*

Геморрагические явления. Наблюдались серьезные геморрагические явления, которые были зарегистрированы не более чем у 4,2% пациентов (хирургических пациентов). Некоторые из этих случаев были летальными. У хирургических пациентов геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях: если геморрагическое явление обуславливало значимую клиническую событие или если оно сопровождалось снижением уровня гемоглобина  $\geq 2$  г/дл или требовало переливания 2 или более стандартных единиц препаратов крови.

Ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния всегда расценивались как серьезные.

Как и при применении других антикоагулянтов, могут возникать геморрагические явления при наличии сопутствующих факторов риска, таких как: органические поражения, для которых существует вероятность возникновения кровотечения, инвазивные процедуры или одновременное применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

*Профилактика в хирургических пациентов:* очень часто геморрагические явления; редко ретроперитонеальное кровоизлияние.

*Профилактика в терапевтических пациентов:* часто геморрагические явления.

*Лечения у пациентов с ТГВ с ТЭЛА или без нее:* очень часто геморрагические явления; нечасто внутричерепного кровоизлияния, ретроперитонеальное

кровоизлияние.

*Лечения у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца:* часто геморрагические явления; редко ретроперитонеальное кровоизлияние.

*Лечения у пациентов с острым STEMI:* часто геморрагические явления; нечасто внутричерепного кровоизлияния, ретроперитонеальное кровоизлияние.

### Тромбоцитопения и тромбоцитоз

#### Со стороны крови и лимфатической системы:

*Профилактика в хирургических пациентов:* очень часто тромбоцитоз; часто: тромбоцитопения.

*Профилактика у терапевтических пациентов:* нечасто тромбоцитопения.

*Лечения у пациентов с ТГВ с ТЭЛА или без нее:* очень часто тромбоцитоз; часто: тромбоцитопения.

*Лечения у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца:* нечасто тромбоцитопения.

*Лечения у пациентов с острым STEMI:* часто тромбоцитоз тромбоцитопения очень редко иммуноаллергическая тромбоцитопения.

Пациенты детского возраста. Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия детям сегодня не изучены (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Сообщение о подозреваемых побочные реакции.* Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать контролировать соотношение польза/риск для этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочные реакции с помощью национальной системы фармаконадзора.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Не замораживать.

### **Упаковка**

Раствор для инъекций 100 мг/мл 0,4 мл (40 мг) в предварительно наполненных шприцах №10 по 2 шприца в блистере, по 5 блистеров в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко., Лтд.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

№ 19 Гаоксионзонгуай Роуд, Хай-тек Индастриал Парк Няншаньский округ, провинция Гуандун, Шенджен, 518057, Китай.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).