

Состав

действующее вещество: эноксапарин;

1 мл раствора содержит 10000 анти-Ха МЕ, что эквивалентно 100 мг эноксапарина натрия;

вспомогательные вещества: спирт бензиловый, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный бесцветный или желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Группа гепарина. Код АТХ В01А В05.

Фармакодинамика

Эноксапарин является низкомолекулярным гепарином, у которого антитромботическая и антикоагулянтная активность стандартного гепарина не связаны между собой. Действующее вещество представлено в виде натриевой соли.

В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия проявляет высокую анти-Ха активность (примерно 100 МЕ / мг) и низкую анти-IIa (или антитромбиновую) активность (примерно 28 МЕ / мг), соотношение которых составляет 3,6. Эти антикоагулянтные активности опосредуются антитромбина III (АТIII), что обуславливает антитромботические эффекты у людей.

Кроме анти-Ха / IIa активности, было обнаружено дополнительные антитромботические и противовоспалительные свойства эноксапарина у здоровых добровольцев и у пациентов, а также в экспериментальных моделях в рамках доклинических исследований.

К ним относятся АТIII-зависимое ингибирование других факторов свертывания крови, таких как фактор VIIa, индуцирования эндогенного высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), а также уменьшение высвобождения фактора фон Виллебранда (vWF) из сосудистого эндотелия в циркуляторное русло. Эти факторы вносят свой вклад в общий антитромботический эффект

эноксапарина натрия.

При применении с целью профилактики эноксапарин натрия существенно не влияет на показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При применении с целью лечения АЧТВ может удлиняться в 1,5-2,2 раза по сравнению с контрольным временем на фоне максимальной активности препарата.

Клиническая эффективность и безопасность.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами.

Длительная профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после ортопедических оперативных вмешательств.

В двойном слепом исследовании длительной профилактики после оперативного вмешательства по поводу протезирования тазобедренного сустава 179 пациентов без каких-либо венозных тромбоэмболических осложнений, которые изначально получали во время стационарного лечения эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно (п / к), были рандомизированы для получения после выписки из стационара или эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) (n = 90) один раз в сутки п / к или плацебо (n = 89) в течение 3 недель.

Частота возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) на фоне длительной профилактики была статистически значимо ниже в группе применения эноксапарина натрия по сравнению с такой в группе плацебо; при этом не было зарегистрировано ни одного случая тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Случаев возникновения крупных кровотечений не наблюдалось.

Данные по эффективности представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатель	Эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/ш, n (%)	Плацебо один раз в сутки п/ш, n (%)
Все пациенты, которые получали исследуемое лечение с целью длительной профилактики	90 (100)	89 (100)

Общее количество случаев ВТЭ (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Общее количество случаев ТГВ (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Количество ТГВ проксимальной локализации (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,008. # Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,537.		

В другом двойном слепом исследовании 262 пациентов без каких-либо венозной тромбоземболии, которым выполняли оперативное вмешательство по поводу протезирования тазобедренного сустава и которые изначально получали во время стационарного лечения эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) п / к, были рандомизированы для получения после выписки из стационара или эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) (n = 131) один раз в сутки п / к или плацебо (n = 131) в течение 3 недель.

Подобно результатам первого исследования, частота ВТЭ на фоне длительной профилактики была статистически значимо ниже в группе применения эноксапарина натрия по сравнению с плацебо как по показателю общего количества ВТЭ (эноксапарин натрия - 21 [16%] по сравнению с плацебо - 45 [34,4%]; p = 0,001), так и по показателю количества проксимального ТГВ (эноксапарин натрия - 8 [6,1%] по сравнению с плацебо - 28 [21,4%]; p = <0,001). Не наблюдалось никаких различий по частоте развития крупных кровотечений между группами применения эноксапарина натрия и плацебо.

Длительная профилактика ТГВ после оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний.

В двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивались за безопасностью и эффективностью 4-недельный и 1-недельный режимы профилактического применения эноксапарина натрия 332 пациентам, которым выполняли плановые оперативные вмешательства по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости или таза.

Пациенты получали эноксапарин натрия (4000 МЕ (40 мг) п / к) ежедневно в течение 6-10 дней, после чего были рандомизированы для получения или эноксапарина натрия, или плацебо в течение еще 21 суток. В промежутке между 25-м и 31-м днями или ранее, если возникали симптомы ВТЭ, выполнялась

двухсторонняя венография. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 3 месяцев.

Профилактическое применение эноксапарина натрия в течение 4 недель после оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости или таза статистически значимо снижало частоту подтвержденных результатами венографии тромбозов по сравнению с профилактическим применением эноксапарина натрия в течение 1 недели.

Частота ВТЭ в конце вдвойне 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 3 месяцев [13,8% vs. 5,5% ($n = 23$ vs. 9), $p = 0,01$]. Не было обнаружено никаких различий между группами по частоте кровотечений или других осложнений в течение двойного слепого периода и периода последующего наблюдения.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями, ожидаемо вызывающих ограничение подвижности.

В двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах действие эноксапарина натрия в дозе 2000 МЕ (20 мг) или 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п / к сравнивали с плацебо в рамках профилактики ТГВ в терапевтических пациентов с очень ограниченной подвижностью (что определяется дистанцией < 10 метров в пределах ≤ 3 дней) в связи с острым заболеванием.

В этом исследовании принимали участие пациенты с сердечной недостаточностью (функциональный класс III или IV согласно функциональной классификации хронической сердечной недостаточности (NYHA)), острой дыхательной недостаточностью или осложненной хронической дыхательной недостаточностью, или острой инфекцией, или острым ревматическим заболеванием при условии наличия хотя бы одного фактора риска ВТЭ (возраст ≥ 75 лет, онкологическое заболевание, ранее перенесена ВТЭ, ожирение, варикозное расширение вен, гормональная терапия, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность).

В целом в исследование были включены 1102 пациентов, а исследуемое лечение получали 1073 пациентов. Лечение продолжалось в течение 6-14 дней (медиана продолжительности составляла 7 дней). При применении в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п / к эноксапарин натрия статистически значимо снижал частоту возникновения ВТЭ по сравнению с плацебо. Данные по эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатель	Эноксапарин натрия 2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки п/ш, n (%)	Эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/ш, n (%)	Плацебо n (%)
Все терапевтические пациенты, которые получали исследуемое профилактическое лечение на фоне острого заболевания	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Общее количество ВТЕ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Общее количество ТГВ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Количество проксимального ТГВ (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ВТЭ - венозные тромбоэмболические явления, включали случаи ТГВ, ТЭЛА и смерти, которая была расценена как обусловлена тромбоэмболических явлением. * Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,0002.			

Спустя примерно 3 месяца после включения пациентов в исследование частота возникновения ВТЭ в группе применения эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) оставалась статистически значимо ниже по сравнению с группой плацебо.

Общая частота возникновения кровотечений и частота больших кровотечений составляли соответственно 8,6% и 1,1% в группе плацебо, 11,7% и 0,3% в группе применения эноксапарина натрия в дозе 2000 МЕ (20 мг) и 12,6% и 1,7% в группе применения эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг).

Лечение тромбоза глубоких вен, с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.

В многоцентровом исследовании в параллельных группах 900 пациентов с острым ТГВ нижних конечностей, с ТЭЛА или без нее, были рандомизированы для стационарного лечения или эноксапарином натрия в дозе 150 МЕ / кг (1,5 мг / кг) один раз в сутки подкожно или эноксапарином натрия в дозе 100 МЕ / кг (1 мг / кг) каждые 12 часов подкожно или гепарином в виде внутривенного болюса (5000 МЕ) с последующим непрерывным инфузионным введением (для достижения АЧТВ от 55 до 85 секунд).

В целом в исследовании были рандомизированы 900 пациентов, все они получали исследуемое лечение. Все пациенты также получали варфарин натрия (доза корректировалась в соответствии с показателем ПВ с целью достижения значения международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0), лечение которым начиналось в пределах 72 часов после начала применения эноксапарина натрия или стандартной терапии гепарином и продолжалось в течение 90 дней.

Эноксапарин натрия или стандартная терапия гепарином предназначались не менее 5 дней и до достижения целевого МНО на фоне применения варфарина натрия. Обе схемы применения эноксапарина натрия были эквивалентными стандартной терапии гепарином по снижению риска рецидивов венозной тромбоэмболии (ТГВ и / или ТЭЛА). Данные по эффективности представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатель	Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки п/ш, n (%)	Эноксапарин натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки п/ш, n (%)	Гепарин в / в введение с корректировкой дозы в зависимости от уровня АЧТВ, n (%)
Все пациенты с ТГВ с ТЭЛА или без нее, получавших исследуемое лечение	298 (100)	312 (100)	290 (100)

Общее количество ВТЭ (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Количество только ТГВ(%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Количество проксимального ТГВ (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Количество ТЭЛА (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ВТЕ - венозная тромбоэмболия (ТГВ и/или ТЭЛА).

* 95 % доверительные интервалы для разницы между группами лечения по общей частотой ВТЭ составляли:

при применении эноксапарина натрия один раз в сутки по сравнению с гепарином - от - 3,0 до 3,5.

при применении эноксапарина натрия каждые 12 часов по сравнению с гепарином - от - 4,2 до 1,7.

Частота больших кровотечений составляла соответственно 1,7% в группе применения эноксапарина натрия 150 МЕ / кг (1,5 мг / кг) один раз в сутки, 1,3% в группе применения эноксапарина натрия 100 МЕ / кг (1 мг / кг) дважды в сутки и 2,1% в группе применения гепарина.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST.

В масштабном многоцентровом исследовании 3171 пациентов, включенных во время острой фазы нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, был рандомизированное для получения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (100-325 мг один раз в сутки) или эноксапарина натрия в дозе 100 МЕ / кг (1 мг / кг) каждые 12 часов, или нефракционированного гепарина (НФГ) в / в с коррективкой дозы в зависимости от уровня АЧТВ.

Пациенты получали стационарное лечение в течение минимум 2 дней и максимум 8 дней до клинической стабилизации, проведения процедур реваскуляризации или выписки из стационара. Пациенты осуществляли наблюдение до 30 дней. По сравнению с гепарином эноксапарин натрия

статистически значимо снижал совокупную частоту стенокардии, инфаркта миокарда и смерти с 19,8 до 16,6% (снижение относительного риска составило 16,2%) на 14-й день. Это снижение совокупной частоты содержалось и через 30 дней (с 23,3 до 19,8%, снижение относительного риска составило 15%).

Не наблюдалось статистически значимых различий по частоте развития крупных кровотечений, хотя кровоизлияния в месте п / к инъекции возникали чаще.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI).

В масштабном многоцентровом исследовании 20 479 пациентов с STEMI, для которых получение фибринолитической терапии было приемлемым, были рандомизированы для получения или эноксапарина натрия в виде единого в / в болюса 3000 МЕ (30 мг) с последующим введением в дозе 100 МЕ / кг (1 мг / кг) п / к и последующим применением в дозе 100 МЕ / кг (1 мг / кг) п / к каждые 12 часов, или НФГ в течение 48 часов с корректировкой дозы в зависимости от уровня АЧТВ.

Все пациенты также получали ацетилсалициловую кислоту в течение по крайней мере 30 дней. Схема дозирования эноксапарина натрия корректировалась для пациентов с тяжелым нарушением функции почек и у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). П / к инъекции эноксапарина натрия применялись к выписке пациента из стационара или в течение максимум 8 дней (в зависимости от того, что было раньше).

4716 пациентам выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с антитромботической поддержкой исследуемыми препаратами в слепом режиме. Таким образом, пациентам, которые получали эноксапарин натрия, ЧКВ выполняли на фоне приема эноксапарина натрия (без перевода на препарат сравнения) с использованием схемы, изученной в ранее проведенных исследованиях, то есть без дополнительного введения эноксапарина натрия, если последнее п / к введения препарата проводили менее чем за 8 часов до раздувания баллона, с использованием в / в болюса эноксапарина натрия в дозе 30 МЕ / кг (0,3 мг / кг), если последнее п / к введения препарата проводили более чем за 8 часов до раздувания баллона.

По сравнению с НФГ эноксапарин натрия статистически значимо снижал частоту первичной конечной точки, которая была комбинацией случаев смерти по любой причине и повторного инфаркта миокарда в течение первых 30 дней после рандомизации [9,9% в группе применения эноксапарина натрия по сравнению с 12 0% в группе применения НФГ] со снижением относительного риска на 17% ($p < 0,001$).

Преимущества лечения эноксапарином натрия, очевидны для целого ряда показателей эффективности, проявлялись через 48 часов, когда наблюдалось снижение относительного риска повторного инфаркта миокарда на 35% по сравнению с лечением НФГ ($p < 0,001$).

Положительный эффект лечения эноксапарином натрия на первичную конечную точку был подобным во всех ключевых подгруппах, включая подгруппы по возрасту, полу, локализации инфаркта, анамнезом сахарного диабета, анамнезом ранее перенесенного инфаркта миокарда, типу предназначенного фибринолитического препарата и время до начала лечения исследуемым препаратом.

Наблюдались статистически значимые преимущества лечения эноксапарином натрия по сравнению с НФГ у пациентов, перенесших ЧКВ в течение 30 дней после рандомизации (снижение относительного риска на 23%) или каким применяли медикаментозное лечение (снижение относительного риска на 15%, $p = 0,27$ для взаимодействия).

Частота явлений комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или внутричерепное кровоизлияние (показатель совокупной клинической пользы), через 30 дней была статистически значимо ниже ($p < 0,0001$) в группе применения эноксапарина натрия (10,1%) по сравнению с группой применения НФГ (12,2%), что соответствует снижению относительного риска на 17% в пользу лечения эноксапарином натрия.

Частота возникновения крупных кровотечений через 30 дней была статистически значимо выше ($p < 0,0001$) в группе применения эноксапарина натрия (2,1%) по сравнению с группой применения гепарина (1,4%). В группе применения эноксапарина натрия была выше частота желудочно-кишечных кровотечений (0,5%) по сравнению с группой применения гепарина (0,1%), тогда как частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах была сходной (0,8% на фоне приема эноксапарина натрия по сравнению с 0,7% на фоне приема гепарина).

Положительное влияние лечения эноксапарином натрия на первичную конечную точку, который наблюдался в течение первых 30 дней, содержался в течение 12-месячного периода последующего наблюдения.

Нарушение функции печени. По данным научной литературы, применение эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) у пациентов с циррозом печени (класс В-С по классификации Чайлда - Пью) является безопасным и эффективным для предотвращения тромбоза воротной вены. При этом следует отметить, что исследования, описанные в литературе, могут иметь определенные

ограничения.

Необходимо соблюдать осторожность при пациентах с нарушением функции печени, поскольку они более склонны к возникновению кровотечений (см. Раздел «Особенности применения») и пока не проводилось никаких формальных исследований по дозировке препарата для пациентов с циррозом печени (класс А, В или С по классификации Чайлд - Пью).

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели эноксапарина оценивали на основании продолжительности анти-Ха и анти-IIa, активности в плазме крови при рекомендованных дозах (валидированные амидолитични методы) после однократного и повторного подкожного введения и после однократной внутривенной инъекции.

Биодоступность.

Эноксапарин, вводимый подкожно, быстро и почти полностью всасывается (около 100%). Максимальная активность в плазме крови достигается через 3 - 4 часа после введения. Такая максимальная активность (выраженная в анти-Ха МЕ) составляет $0,18 \pm 0,04$ (после 2000 анти-Ха МЕ), $0,43 \pm 0,11$ (после 4000 анти-Ха МЕ) при профилактическом лечении и $1,01 \pm 0,14$ (после 10000 анти-Ха МЕ) при лечебной терапии.

Болюсная внутривенная инъекция 3000 анти-Ха МЕ с последующими подкожными инъекциями по 100 анти-Ха МЕ / кг каждые 12:00 приводит к достижению первого максимального уровня концентрации антифактора Ха, равна 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 рамках рекомендованных доз фармакокинетика эноксапарина является линейной.

Внутришньосубъектна и межсубъектных вариабельность низкая. После повторных подкожных введений здоровым добровольцам 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки равновесное состояние достигается на 2-й день, при этом средняя активность эноксапарина примерно на 15% выше, чем после однократного приема. Уровень активности эноксапарина в равновесном состоянии можно предсказать по фармакокинетикой однократной дозы.

После многократного подкожного введения по 100 анти-Ха МЕ / кг два раза в сутки равновесное состояние достигается на 3 - 4-й день, средний показатель

площади под фармакокинетической кривой примерно на 65% выше, чем после однократной дозы, а максимальный и минимальный уровни анти-Ха активности равны 1,2 и 0,52 анти-Ха МЕ / мл соответственно.

Исходя из фармакокинетики эноксапарина натрия, эта разница, наблюдаемая для равновесного состояния, является предсказуемой и находится в пределах терапевтического интервала. Анти-IIa, активность в плазме крови после подкожного введения примерно в 10 раз ниже анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa, активность наблюдается примерно через 3 - 4 часа после введения препарата и достигает 0,13 анти-IIa, МЕ / мл при повторных введениях дозы 100 анти-Ха МЕ / кг 2 раза в сутки.

Фармакокинетического взаимодействия между эноксапарином и тромболитическими средствами при одновременном введении не наблюдалось.

Распределение.

Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина составляет около 5 л и является приближенным к объему крови.

Метаболизм.

Эноксапарин метаболизируется в печени (десульфатизация, деполимеризация).

Выведение.

После подкожного введения период полувыведения анти-Ха активности в низкомолекулярных гепаринах выше, чем в нефракционированного гепарина.

Эноксапарина свойственно Монофазные вывода с периодом полувыведения около 4 часов после подкожного введения однократной дозы и около 7:00 после введения повторных доз.

В низкомолекулярного гепарина анти-IIa, активность в плазме крови снижается быстрее, чем анти-Ха активность.

Эноксапарин и его метаболиты выводятся почками (ненасыщаемой механизм) и через желчевыводящие пути.

Почечный клиренс фрагментов, имеющих анти-Ха активность, составляет около 10% от введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных веществ - 40% дозы.

Группы высокого риска.

Пациенты пожилого возраста.

Выведение замедленное через физиологически пониженную функцию почек у этой группы. Это изменение не влияет на дозировку и режим введения при профилактической терапии, если функция почек у таких больных остается в приемлемых пределах, то есть когда она только немного снижена.

Перед началом лечения низкомолекулярным гепарином (НМГ) у больных старше 75 лет необходимо систематически оценивать функции почек.

Нарушение функции печени.

В исследовании с участием пациентов с выраженным циррозом печени, получавших эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, снижение максимального уровня анти-Ха активности ассоциировалось с увеличением тяжести нарушения функции печени (которая оценивалась по классификации Чайлда - П ' ю). Это снижение объяснялось главным образом снижением уровня антитромбина III (АТ III), которое было вторичным по уменьшению синтеза АТ III у пациентов с нарушением функции печени.

Нарушение функции почек.

Наблюдалась линейная зависимость между плазменным клиренсом анти-Ха активности и клиренсом креатинина в равновесном состоянии, что свидетельствует об уменьшении клиренса эноксапарина натрия у пациентов с нарушением функции почек.

Экспозиция анти-Ха активности, выраженная через показатель AUC (площадь под кривой "концентрация / время"), в равновесном состоянии предельной степени возрастала при легком нарушении функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл / мин) и при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл / мин) после многократного п / к введения препарата в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) уровень AUC в равновесном состоянии значительно возрастал в среднем на 65% после многократного п / к введения препарата в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Гемодиализ.

Фармакокинетика эноксапарина натрия при гемодиализе была подобна таковой в контрольной группе после однократного в / в введения препарата в дозе 25 МЕ, 50 МЕ или 100 МЕ / кг (0,25, 0,50 или 1,0 мг / кг), однако уровень AUC при этом был вдвое выше по сравнению с контрольной группой.

Масса тела.

После многократного п / к введения препарата в дозе 150 МЕ / кг (1,5 мг / кг) один раз в сутки средний уровень AUC анти-Ха активности был предельной степени выше в равновесном состоянии у здоровых добровольцев с ожирением (ИМТ 30-48 кг / м²) по сравнению с контрольной группой лиц без ожирения, тогда как максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови не увеличивался. У лиц с ожирением при п / к применении наблюдался низкий клиренс после внесения поправки на массу тела.

При применении препарата в дозах без поправки на массу тела было обнаружено, что после однократного п / к введения препарата в дозе 4000 МЕ (40 мг) экспозиция анти-Ха активности была на 52% выше у женщин с низкой массой тела (<45 кг) и на 27% выше у мужчин с низкой массой тела (<57 кг) по сравнению с контрольными лицами с нормальной массой тела (см. раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетические взаимодействия

При одновременном применении эноксапарина натрия и тромболитиков не наблюдалось никакой фармакокинетического взаимодействия между ними.

Доклинические данные по безопасности. Кроме антикоагулянтных эффектов эноксапарина натрия, не наблюдалось никаких признаков нежелательного воздействия при применении препарата в дозе 15 мг / кг / сут в 13-недельных исследованиях токсичности препарата после п / к введения в крыс и собак и в дозе 10 мг / кг / сут в 26 недельного исследования токсичности препарата после п / к и в / в введения у крыс и обезьян.

Эноксапарин натрия не продемонстрировал никакой мутагенной активности по результатам исследований *in vitro*, в том числе теста Эймса, анализа прямых мутаций в клетках лимфомы мышей, а также никакой кластогенных активности по результатам анализа аберраций хромосом в лимфоцитах человека *in vitro* и анализа аберраций хромосом в костном мозге крыс *in vivo*.

Исследования, проведенные на беременных самках крыс и кроликов п / к введением эноксапарина в дозе до 30 мг / кг / сут, не выявили никаких доказательств тератогенного влияния или фетотоксичности препарата. Было показано, что эноксапарин натрия не оказывает никакого влияния на фертильность или репродуктивную функцию самцов и самок крыс при п / к введении в дозах до 20 мг / кг / сут.

Показания

Препарат показан для применения взрослым для:

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с умеренным и высоким риском, особенно у пациентов, подлежащих ортопедическим или обще хирургическим оперативным вмешательствам, в том числе оперативным вмешательства по поводу онкологических заболеваний.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями (такими как острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, тяжелые инфекции или ревматические заболевания) и пониженной подвижностью, которые имеют повышенный риск возникновения венозной тромбоэмболии.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), за исключением случаев ТЭЛА, при которых может потребоваться проведение тромболитической терапии или хирургического вмешательства.
- Профилактика 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 кожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Противопоказания

Еноксапарин натрію протипоказаний до застосування пацієнтам з такими станами:

- Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).
- Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГТТ) у межах останніх 100 днів або за наявності циркулюючих антитіл (див. також розділ «Особливості застосування»).
- Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене

оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин.

- Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин (див. розділ «Особливості застосування»).
- Підвищена чутливість до бензилового спирту.
- З огляду на вміст бензилового спирту (див. розділ «Склад») еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не слід призначати новонародженим та недоношеним новонародженим (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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 препаратам, влияющим на гемостаз, 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, одновременное применение с которыми необходимо осуществлять с осторожностью.

Другие лекарственные средства, влияющие на гемостаз, такие как:

- ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту, применяется в антиагрегантной 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 уровни калия. Лекарственные средства, которые увеличивают уровень калия в сыворотке крови, могут назначаться одновременно с эноксапаринем натрия при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Особенности применения

Препарат не разрешается вводить внутримышечно.

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, в антитромбиновой активности, взаимодействия с тромбоцитами).

В связи с этим необходимо внимательно изучать инструкции для медицинского применения, специфические для каждого патентованного лекарственного средства, и соблюдать их.

Гепарин тромбоцитопения (ГИТ) в анамнезе (> 100 дней)

Применение эноксапарина натрия пациентам, в анамнезе которых иммуноопосредованных ГИТ в пределах последних 100 дней или в которых имеются циркулирующие антитела, 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 эноксапаринем 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 эноксапаринем 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 анафилактоидные 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 другой альтернативный негепариновый средство лечения.

Геморрагические явления.

Как и при применении других антикоагулянтов, может возникнуть кровотечение / кровоизлияние 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, которые повышают вероятность 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.

Спинальная / эпидуральная анестезия у больных, получающих профилактическое лечение НМГ

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 необратимого паралича.

Эти случаи редки при применении эноксапарина натрия по схеме 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки или в низких дозах. Риск возникновения таких осложнений выше при применении послеоперационных постоянных эпидуральных катетеров, при одновременном применении других препаратов, влияющих на гемостаз, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, при проведении травматических или повторных эпидуральных или спинальных процедур и 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»).

Устанавливать или удалять эпидуральный катетер или выполнять люмбальную пункцию лучше 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 проведении эпидуральной или спинальной анестезии / аналгезии или люмбальной пункции, необходимо тщательное наблюдение 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 в / в или п / к 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 дополнительного риска, в том числе основное заболевание и недостаточные клинические данные, ограничивают оценку таких случаев. Некоторые из таких случаев наблюдались у беременных женщин, у которых 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 тромбоза, 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 тромбоз 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 тромбоза.

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) повышается риск 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 целесообразным снижение 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 целесообразным биологический мониторинг 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 умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл / мин) и легкой (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 повышает риск 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 тромбоэмболии. Безопасность и эффективность применения профилактических доз препарата пациентам с ожирением (ИМТ (индекс массы тела) > 30 кг / м²) не изучены в достаточной мере, и пока нет единого мнения относительно целесообразности корректировки дозы для этой категории пациентов. По этим пациентам необходимо осуществлять тщательное

наблюдение относительно возможных симптомов тромбоза.

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 имеющимся метаболическим ацидозом и у пациентов, получающих лекарственные средства, способные 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.

Прослеживаемость. Низкомолекулярные гепарины являются биологическими лекарственными средствами. С целью улучшения их прослеживаемости 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 незначительно.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Отсутствуют доказательства того, что эноксапарин проникает через плацентарный барьер у людей 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 (см. Раздел «Доклинические данные по безопасности»). Данные экспериментов 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 тщательно наблюдать относительно возникновения признаков кровотечения или чрезмерной антикоагулянтного действия, а также необходимо оговорить 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 небеременных женщин, кроме риска, который наблюдается у беременных с искусственными клапанами сердца (см. Раздел «Особенности применения»)

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

Кормление грудью.

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

Абсорбции 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

Путь введения - подкожный (за исключением пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, которым необходимо внутривенное болюсное введение).

Рекомендован для применения взрослым.

Препарат не следует вводить внутримышечно.

1 мл раствора для инъекций эквивалентен примерно 10000 анти-Ха МЕ эноксапарина.

Дозировки.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с умеренным и высоким риском.

Индивидуальный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов может быть оценен с помощью валидированной 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 (по 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 с более чем 12 часов к оперативному вмешательству (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 ортопедическом хирургическом вмешательстве рекомендуется длительная тромбопрофилактика - до 5 недель.

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

Профилактика венозных тромбоэмболических 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.

Профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения при проведении гемодиализа.

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 100 МЕ / кг (1 мг / кг). Пациентам с высоким риском геморрагических осложнений 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.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии 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 тромбоэмболических осложнений и риска геморрагических осложнений. Схему дозирования по 150 МЕ / кг (1,5 мг / кг) один раз в сутки следует назначать 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, таким 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» в конце этого раздела).

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 12:00 путем п / к инъекции и назначают в комбинации с антитромбоцитарной терапии. 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 / сут 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 10 000 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 нефибриноспецифичной) 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 ≥ 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 введения 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 (≥ 75 лет) нельзя вводить начальный в / в болюс препарата. Применение препарата начинают с дозы 75 МЕ / кг (0,75 мг / кг) п / к каждые 12:00 (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.

Таблица 4.

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

Показания	Схема дозирования
Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений	2000 МЕ (20 мг) п/ш один раз в сутки
Лечение ТГВ и ТЭЛА	100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш один раз в сутки
Лечение нестабильной стенокардии и NSTEMI	100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш один раз в сутки

Лечение острого STEMI (У пациентов в возрасте до 75 лет)	1 x 3000 МЕ (30 мг) в / в болюсно плюс 100 МЕ / кг (1 мг / кг) массы тела п / к и далее 100 МЕ / кг (1 мг / кг) массы тела п / к каждые 24 часа
Лечение острого STEMI (У пациентов старше 75 лет)	Без первоначального в / в болюса 100 МЕ / кг (1 мг / кг) массы тела п / к и далее 100 МЕ / кг (1 мг / кг) массы тела п / к каждые 24 часа

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, состояние таких пациентов требует тщательного клинического наблюдения.

Способ применения. Лекарственное средство нельзя вводить внутримышечно.

Для профилактики венозных тромбозмболических 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 подкожной 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.

Пожалуйста, имейте 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.

Вводить препарат следует 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 вводит препарат себе самостоятельно, ему следует придерживаться инструкции по применению лекарственного средства Эноксапарин-Фармекс.

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 смещения 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 при ЧКВ в случае, когда последнее п / к введения препарата выполняли более чем за 8 часов до раздувания баллона. 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).

Набрать необходимый объем разбавленного раствора в шприц для введения в систему для в / в инфузий.

После разведения объем для ввода можно рассчитать с помощью следующей формулы: [Объем разбавленного раствора (мл) = масса тела пациента (кг) x 0,1] или используя таблицу 5. Рекомендуется выполнять разведения непосредственно перед применением препарата.

Таблица 5.

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

Масса тела	Необходимая доза 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг)	Объем, который должен быть введен после разведения препарата до конечной концентрации 300 МЕ (3 мг) / мл	
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

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 12:00 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 12:00 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 2:00 до оперативного вмешательства не применяется при проведении 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 уровне препарата, и соблюдение этих интервалов времени не гарантирует, что они могут предотвратить развитие нейроаксиальных гематомы.

Итак, не следует применять эноксапарин натрия в течение по крайней мере 4 часов после спинальной / эпидуральной пункции и после удаления катетера. Интервал времени следует определять по результатам оценки соотношения польза / риск, которая должна учитывать как риск тромбоза, так и риск кровотечения при этой процедуре учитывая факторы риска, имеющиеся у этого пациента.

Дети

Из-за отсутствия соответствующих данных не рекомендуется применять НМГ в педиатрической практике.

Лекарственное средство содержит бензиловый спирт и его не следует применять новорожденным и недоношенным новорожденным (см. Раздел «Противопоказания»).

Передозировка

Симптомы. Непреднамеренные 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

Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), очень редко ($<1/10\ 000$) частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

В пределах каждой группы по системам органов 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 нейроаксиальная гематома). Эти реакции приводили к неврологическим расстройствам различной степени тяжести, в том числе к длительному или необратимому параличу (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны 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: алоpecia, 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. Были зарегистрированы случаи значительных геморрагических осложнений, некоторые из них были летальными. В хирургических пациентов геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях: если геморрагические осложнения обуславливало значимое клиническое явление или если оно сопровождалось снижением уровня гемоглобина ≥ 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, при 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»).

Таблица 6.

Система органов	Профилактика у хирургических пациентов	Профилактика у терапевтических пациентов	Лечения у пациентов с ТГВ с ТЭЛА или без нее	Лечения с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q
Кровь и лимфатическая система	<i>Очень часто:</i> геморрагические явления* <i>Редко:</i> ретроперитонеальное кровоизлияние	<i>Часто:</i> геморрагические явления*	<i>Очень часто:</i> геморрагические явления* <i>Нечасто:</i> внутричерепное кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние	<i>Часто:</i> геморрагические явления* <i>Редко:</i> ретроперитонеальное кровоизлияние

* Такие как гематома, экхимозы (кроме того, который наблюдается в месте инъекции), гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз.

Таблица 7.

Система органов	Профилактика у хирургических пациентов	Профилактика у терапевтических пациентов	Лечения у пациентов с ТГВ с ТЭЛА или без нее	Лечения у пациентов с нестабильной стенокардией, ИМ без зубца Q

Кровь и лимфатическая система	<i>Очень часто:</i> тромбоцитоз** <i>Часто:</i> тромбоцитопения	<i>Нечасто:</i> тромбоцитопения	<i>Очень часто:</i> тромбоцитоз** <i>Часто:</i> тромбоцитопения	<i>Нечасто:</i> тромбоцитопения
-------------------------------	---	--	---	--

** Увеличение содержания тромбоцитов > 400 Г/л.

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

Срок годности

2 года.

Срок годности после вскрытия флакона - не более 28 дней.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 3 мл в многодозовом флаконе, по 1 многодозовому флакону в контурной ячейечной упаковке, по 1 контурной ячейечной упаковке в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «ФАРМЕКС ГРУПП».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 08301, Киевская обл., Город Борисполь, улица Шевченка, дом 100.

Источник инструкции

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