

**Склад**

*діюча речовина:* еноксапарин натрію;

1 мл розчину містить еноксапарину натрію з анти-фактор Ха активністю 10000 МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг;

2000 анти-фактор Ха МО/ 0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг;

4000 анти-фактор Ха МО/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг;

6000 анти-фактор Ха МО/0,6 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 60 мг;

8000 анти-фактор Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 80 мг;

10000 анти-фактор Ха МО/1,0 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг;

*допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма**

Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* безбарвний або світло-жовтий прозорий розчин.

**Фармакотерапевтична група**

Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарин.

Код АТХ В01А В05.

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Еноксапарин – це низькомолекулярний гепарин (НМГ), у якому антитромботична та антикоагулянтна активності стандартного гепарину не пов'язані між собою. Він має більш високу анти-фактор Ха активність, ніж анти-фактор IIa (або антитромбінову) активність (їх співвідношення становить 3,6).

При застосуванні у профілактичних дозах еноксапарин не має значного впливу на АЧТЧ (активований частковий тромбoplastиновий час).

При застосуванні лікувальних доз препарату АЧТЧ може бути пролонгований та у 1,5–2,2 раза перевищувати контрольний час максимальної активності. Ця пролонгація відображає залишкову антитромбінову активність.

Лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, яким проводять подальшу коронарну ангіопластику, а також у хворих, яким цю процедуру не проводять.

У масштабному багатоцентровому клінічному дослідженні 20479 хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST після отримання фібринолітичної терапії були рандомізовано розподілені на групи для отримання або еноксапарину у вигляді болюсної внутрішньовенної ін'єкції 3000 анти-фактор Ха МО, слідом за якою негайно підшкірно вводили дозу 100 анти-фактор Ха МО/кг, а потім проводили підшкірні ін'єкції по 100 анти-фактор Ха МО/кг кожні 12 годин, або для введення внутрішньовенного нефракціонованого гепарину у вигляді болюсної ін'єкції 60 МО/кг (максимум 4000 МО/кг) з подальшою постійною

інфузією у дозі, що була скоригована залежно від показника активованого часткового тромбoplastинового часу. Підшкірні ін'єкції еноксапарину проводили до виписки зі стаціонару або не більше 8 діб (у 75 % випадків – не менше 6 діб). Половині хворих, які отримували гепарин, препарат вводили не менше 48 годин (у 89,5 % випадків  $\geq$  36 годин). Усі хворі також отримували ацетилсаліцилову кислоту протягом не менше 30 діб. Дозу еноксапарину для хворих віком  $\geq$  75 відкоригували: 0,75 мг/кг (75 анти-фактор Ха МО/кг) у вигляді підшкірної ін'єкції кожні 12 годин без початкової болюсної внутрішньовенної ін'єкції.

У ході дослідження 4716 (23 %) хворим було проведено коронарну ангіопластику на тлі антитромботичної терапії із застосуванням замаскованих досліджуваних препаратів. Хворі не отримували додаткові дози, якщо з моменту останньої підшкірної ін'єкції еноксапарину до роздування балона пройшло менше 8 годин, або ж отримували болюсну внутрішньовенну ін'єкцію еноксапарину у дозі 0,3 мг/кг (30 анти-фактор Ха МО/кг), якщо з моменту останньої підшкірної ін'єкції еноксапарину до роздування балона пройшло більше 8 годин.

Еноксапарин дав можливість значно зменшити частоту подій, які відповідають первинним кінцевим точкам (комбінована кінцева точка, що включає в себе рецидив інфаркту міокарда та летальність з будь-якої причини протягом 30-денного періоду спостереження після включення у дослідження: 9,9 % у групі еноксапарину порівняно з 12 % у групі нефракціонованого гепарину (зниження відносного ризику – 17 % ( $p < 0,001$ )). Частота рецидиву інфаркту міокарда була значно нижча у групі еноксапарину (3,4 % порівняно з 5 %,  $p < 0,001$ , зниження відносного ризику – 31 %). Летальність була нижча у групі еноксапарину, однак різниця між групами не була статистично достовірною (6,9 % порівняно з 7,5 %,  $p=0,11$ ).

Перевага еноксапарину з точки зору первинної кінцевої точки була беззастережною незалежно від підгрупи (вік, стать, локалізація інфаркту міокарда, діабет або інфаркт міокарда в анамнезі, тип призначеного тромболітика та проміжок часу між появою перших клінічних ознак та початком лікування).

Еноксапарин продемонстрував значну перевагу порівняно з нефракціонованим гепарином з точки зору первинного критерію ефективності як у хворих, які перенесли коронарну ангіопластику у 30-денний період після включення у дослідження (10,8 % порівняно з 13,9 %, 23 % зниження відносного ризику), так і у хворих, яким коронарну ангіопластику не проводили (9,7 % порівняно з 11,4 %, на 15 % зниження відносного ризику).

Частота виникнення масивних кровотеч до 30-го дня була достовірно вищою у групі еноксапарину (2,1 %) порівняно з групою гепарину (1,4 %). Частота шлунково-кишкових кровотеч була вища у групі еноксапарину (0,5 %), ніж у групі гепарину (0,1 %), тоді як частота внутрішньочерепних крововиливів в обох групах була однаковою (0,8 % у разі застосування еноксапарину порівняно з 0,7 % у разі застосування гепарину).

Аналіз комбінованих критеріїв, за допомогою яких визначали клінічну користь, показав статистично значущу перевагу ( $p < 0,0001$ ) еноксапарину над нефракціонованим гепарином: зниження відносного ризику на 14 % на користь еноксапарину (11 % порівняно з 12,8 %) для комбінованих критеріїв, що включали летальний наслідок, рецидив інфаркту міокарда та тяжку кровотечу (критерії TIMI) до 30-го дня, і 17 % (10,1 % порівняно з 12,2 %) для комбінованих критеріїв, що включали летальний наслідок, рецидив інфаркту міокарда та внутрішньочерепний крововилив до 30-го дня.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні параметри препарату оцінюються за змінами з часом анти-фактор Ха та анти-фактор IIa активності у плазмі крові при застосуванні у рекомендованих діапазонах доз.

Біодоступність. При підшкірному введенні еноксапарин всмоктується швидко та практично повністю (майже на 100 %). Максимальна активність у плазмі крові спостерігається у період між 3-ою та 4-ою годинами після введення.

Ця максимальна активність (виражена у анти-фактор Ха МО) становить  $0,18 \pm 0,04$  (після введення 2000 анти-фактор Ха МО),  $0,43 \pm 0,11$  (після введення 4000 анти-фактор Ха МО) та  $1,01 \pm 0,14$  (після введення 10000 анти-фактор Ха МО).

Болюсна внутрішньовенна ін'єкція 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-фактор Ха МО) з подальшими підшкірними ін'єкціями по 1 мг/кг (100 анти-фактор Ха МО/кг) кожні 12 годин призводить до досягнення початкового максимального рівня концентрації анти-фактора Ха, що становить 1,16 МО/мл ( $n=16$ ), та середнього показника площі під фармакокінетичною кривою, що відповідає 88 % рівноважного рівня. Рівноважний стан досягається на другий день лікування.

У рекомендованому діапазоні доз фармакокінетика еноксапарину є лінійною. Відмінності у показниках окремого пацієнта та між пацієнтами досить незначні. Після повторного підшкірного введення здоровим добровольцям 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-фактор Ха МО) 1 раз на добу рівноважний стан був досягнутий на 2-у добу, при цьому середня активність еноксапарину була майже на 15 % вищою, ніж та, що спостерігалася при одноразовому введенні. Стабільні рівні активності еноксапарину є досить прогнозованими при введенні одноразових доз. Після повторного підшкірного введення 1 мг/кг (100 анти-фактор Ха МО/кг) 2 рази на добу рівноважний стан був досягнутий у період між 3-ою та 4-ою добою, при цьому середня AUC була на 65 % вищою, ніж та, що спостерігалася при одноразовому введенні, а максимальна та мінімальна анти-фактор Ха активність становила 1,2 та 0,52 анти-фактор Ха МО/мл відповідно. З огляду на показники фармакокінетики еноксапарину натрію ця різниця у досягненні рівноважного стану очікується також і для терапевтичного діапазону доз.

Анти-фактор Ха активність у плазмі після підшкірного введення майже у 10 разів нижча, ніж анти-фактор IIa активність. Середня максимальна анти-фактор Ха активність спостерігається приблизно через 3–4 години після підшкірної ін'єкції, досягаючи 0,13 анти-фактор Ха МО/мл після

повторного введення дози 1 мг/кг (100 анти-фактор Ха МО/кг) два рази на добу.

Розподіл. Об'єм розподілу еноксапарину натрію за анти-фактор Ха активністю становить приблизно 5 л і майже відповідає об'єму крові, що циркулює.

Метаболізм. Метаболізм еноксапарину відбувається переважно у печінці (шляхом десульфатизації та деполімеризації).

Виведення. Після підшкірної ін'єкції період напіввиведення за анти-фактор Ха активністю у низькомолекулярних гепаринів є більш тривалим порівняно з цим показником у нефракціонованих гепаринів.

Елімінація еноксапарину є монофазною, при цьому період напіввиведення становить приблизно 4 години після одноразового підшкірного введення та майже 7 годин при введенні повторних доз. Для низькомолекулярних гепаринів характерний більш швидкий спад анти-фактор ІІа активності у плазмі крові порівняно з анти-фактор Ха активністю.

Еноксапарин та його метаболіти виводяться із сечею (ненасичуваний механізм), а також із жовчю.

Нирковий кліренс речовин з анти-фактор Ха активністю становить 10 % введеної дози, а загальна ниркова екскреція активних та неактивних метаболітів – 40 % дози.

Групи підвищеного ризику

*Пацієнти літнього віку.* Оскільки у цій віковій категорії спостерігається фізіологічне зниження функції нирок, то елімінація є більш повільною. Це не впливає на дозування або режим введення при профілактичному лікуванні. У пацієнтів віком від 75 років дуже важливо систематично контролювати функцію нирок за допомогою формули Кокрофта перед початком лікування препаратами НМГ.

*Пацієнти з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну >30 мл/хв).*

В окремих випадках може бути корисним проведення моніторингу анти-фактор Ха активності з метою виключення можливості передозування, якщо еноксапарин застосовувати у лікувальних дозах.

### **Показання**

Препарат показаний для застосування дорослим для:

- Профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань.
- Профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії.
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути

необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання.

- Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.
- При гострому коронарному синдромі:
- для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти;
- для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

### **Протипоказання**

Еноксапарин натрію протипоказаний до застосування пацієнтам з такими станами:

- Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів.
- Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) у межах останніх 100 днів 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.
- Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Не рекомендується одночасне застосування з нижчезазначеними препаратами.

Лікарські засоби, які впливають на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування»). Деякі засоби, що впливають на гемостаз, рекомендується відмінити до призначення лікування еноксапарином натрію, за винятком випадків, коли такі засоби абсолютно показані. Якщо така комбінація показана, еноксапарин натрію необхідно застосовувати при ретельному клінічному та лабораторному моніторингу. До таких препаратів належать:

- саліцилати для системного застосування, ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), в тому числі кеторолак;

- інші тромболітики (наприклад альтеплаза, ретеплаза, стрептокіназа, тенектеплаза, урокіназа) та антикоагулянти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Препарати, з якими одночасне застосування необхідно здійснювати з обережністю.

- Інші лікарські засоби, які впливають на гемостаз, такі як:
- інгібітори агрегації тромбоцитів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, що застосовується в антиагрегантній дозі (кардіопротекція), клопідогрель, тиклопідин та антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa, що показані при гострому коронарному синдромі, через ризик виникнення кровотечі;
- декстран 40;
- глюкокортикоїди для системного застосування.
- Лікарські засоби, які збільшують рівні калію в сироватці крові, можуть призначатися одночасно з еноксапарином натрію при ретельному клінічному та лабораторному моніторингу (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

### **Особливості застосування**

Загальні застереження.

Еноксапарин натрію не можна призначати як взаємозамінний (одиниця за одиницю) замість інших низькомолекулярних гепаринів (НМГ). Ці лікарські засоби відрізняються своїми процесами виробництва, молекулярними масами, специфічними анти-Ха і анти-IIa активностями, одиницями активності, дозуванням та клінічною ефективністю і безпекою. Це обумовлює відмінності у фармакокінетиці та біологічній активності (наприклад антитромбіновій активності, взаємодії з тромбоцитами).

У зв'язку з цим необхідно приділяти особливу увагу інструкціям для медичного застосування, специфічним для кожного патентованого лікарського засобу, та дотримуватися їх.

Наявність гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) в анамнезі (> 100 днів).

Застосування еноксапарину натрію пацієнтам, в анамнезі яких є імуноопосередкована ГІТ у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Циркулюючі антитіла можуть залишатися протягом кількох років. Еноксапарин натрію слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, в анамнезі яких (> 100 днів) є імуноопосередкована ГІТ без циркулюючих антитіл. Рішення щодо застосування еноксапарину натрію у такому випадку необхідно приймати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після того, як було розглянуто можливість застосування альтернативних негепаринових засобів лікування (наприклад данапароїду натрію або лепірудину).

Моніторинг вмісту тромбоцитів.

Також при застосуванні НМГ існує ризик появи ГІТ, опосередкованої антитілами, яка, як правило, розвивається у проміжку між 5-м та 21-м днями після початку лікування еноксапарином натрію.

Ризик ГІТ вищий у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання, і спостерігається переважно після кардіохірургічних втручань та у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

У зв'язку з цим рекомендується визначити вміст тромбоцитів перед початком лікування еноксапарином натрію, а також регулярно у подальшому під час такого лікування.

За наявності клінічної симптоматики, що може вказувати на ГІТ (будь-який новий епізод артеріальної та/або венозної тромбоемболії, будь-яке болісне ураження шкіри у місці ін'єкції, будь-які алергічні або анафілактоїдні реакції на фоні лікування), необхідно визначити вміст тромбоцитів. Пацієнти повинні знати, що такі симптоми можуть у них виникнути і що у такому випадку їм потрібно повідомити про це свого лікаря.

У клінічній практиці у разі наявності підтвердженого значного зниження рівня тромбоцитів (30-50% від початкового значення) необхідно негайно відмінити еноксапарин натрію і перевести пацієнта на інший альтернативний негепариновий засіб лікування.

#### Геморагічні явища.

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, може виникнути кровотеча/крововилив будь-якої локалізації. При кровотечі слід дослідити її походження та розпочати відповідне лікування.

Еноксапарин натрію, як і будь-який інший антикоагулянтний препарат, необхідно застосовувати з обережністю при станах, які обумовлюють підвищення вірогідності кровотечі, таких як:

- порушення гемостазу;
- наявність в анамнезі пептичної виразки;
- нещодавно перенесений ішемічний інсульт;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- нещодавній розвиток діабетичної ретинопатії;
- оперативне втручання на нервовій системі або очах;
- одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на гемостаз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Лабораторні аналізи.

Еноксапарин натрію у дозах, що застосовуються для профілактики венозної тромбоемболії, не має суттєвого впливу на час кровотечі, загальні коагуляційні показники, а також не впливає на агрегацію тромбоцитів та зв'язування фібриногену з тромбоцитами.

При застосуванні препарату у вищих дозах може зростати показник активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та активованого часу згортання (АЧЗ). Оскільки не існує лінійної залежності між зростанням АЧТЧ та АЧЗ і збільшенням антитромботичної активності

еноксапарину натрію, то ці показники є ненадійними і не можуть застосовуватися для моніторингу активності еноксапарину натрію. Застосування препарату при спінальній/епідуральній анестезії або при люмбальній пункції.

Спінальна/епідуральна анестезія або люмбальна пункція не повинні виконуватися у межах 24 годин після застосування еноксапарину натрію у терапевтичних дозах (див. також розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про випадки нейроаксіальних гематом при одночасному застосуванні еноксапарину натрію та проведенні процедур спінальної/епідуральної анестезії або спінальної пункції, що призводило до довгострокового або необоротного паралічу. Ці випадки є рідкісними при застосуванні еноксапарину натрію за схемою 4000 МО (40 мг) один раз на добу або у нижчих дозах. Ризик виникнення таких подій є вищим при застосуванні післяопераційних постійних епідуральних катетерів, при одночасному застосуванні інших препаратів, які впливають на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні препарати, при виконанні травматичних або повторних епідуральних або спінальних процедур або у пацієнтів, в анамнезі яких є оперативні втручання на хребті або деформації хребта.

Для зниження потенційного ризику розвитку кровотеч, пов'язаних із одночасним застосуванням еноксапарину натрію та проведенням процедур епідуральної чи спінальної анестезії/аналгезії або спінальної пункції, слід брати до уваги фармакокінетичний профіль еноксапарину натрію (див. розділ «Фармакокінетика»). Встановлення або видалення епідурального катетера або виконання люмбальної пункції найкраще виконувати тоді, коли антикоагулянтний ефект еноксапарину натрію є низьким, проте точний час досягнення достатньо низького антикоагулянтного ефекту у кожного окремого пацієнта невідомий. Слід додатково брати до уваги, що виведення еноксапарину натрію є більш тривалим у пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо лікар прийме рішення застосовувати антикоагулянтну терапію при виконанні епідуральної чи спінальної анестезії/аналгезії або люмбальної пункції, необхідний частий моніторинг з метою виявлення будь-яких симптомів неврологічних розладів, таких як біль по серединній лінії спини, сенсорні та моторні розлади (відчуття оніміння або слабкості у нижніх кінцівках), порушення функції кишечника та/або сечового міхура. Слід проінструктувати пацієнтів про необхідність негайно повідомляти лікаря про виникнення будь-яких із зазначених вище симптомів. Якщо підозрюється утворення спінальної гематоми, потрібно негайно розпочати належні заходи із діагностики та лікування, в тому числі розглянути питання щодо проведення декомпресії спинного мозку, навіть якщо таке лікування може не запобігти несприятливим неврологічним наслідкам. Некроз шкіри / шкірний васкуліт. Повідомлялося про випадки розвитку некрозу шкіри та шкірного васкуліту на фоні застосування низькомолекулярних гепаринів; у таких випадках необхідно негайно відмінити препарат.



Процедури черезшкірної коронарної реваскуляризації. Для зведення до мінімуму ризику кровотечі після інструментальних процедур на судинах у рамках лікування нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) і гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) необхідно чітко дотримуватися рекомендованих інтервалів між введенням доз еноксапарину натрію. Важливо досягти гемостазу у місці пункції після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). У разі використання пристрою для закриття місця пункції судини інтродьюсер можна видалити одразу ж після процедури. Якщо використовується метод ручного притискання судини, інтродьюсер має бути видалений через 6 годин після останньої внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції еноксапарину натрію. Якщо лікування еноксапарином натрію має бути продовжене, наступну заплановану дозу слід ввести не раніше ніж через 6-8 годин після видалення інтродьюсера. За місцем встановлення катетера слід спостерігати для своєчасного виявлення ознак кровотечі або утворення гематоми.

Гострий інфекційний ендокардит. Застосування гепарину пацієнтам з гострим інфекційним ендокардитом, як правило, не рекомендується з огляду на ризик церебральних крововиливів. Якщо таке застосування розцінено як абсолютно необхідне, рішення слід приймати лише після ретельної індивідуальної оцінки співвідношення користь/ризик.

Механічні штучні клапани серця. Застосування еноксапарину натрію з метою тромбопрофілактики у пацієнтів з механічними штучними клапанами серця належним чином не вивчено. Повідомлялося про окремі випадки тромбозу штучних клапанів серця у пацієнтів з механічними штучними клапанами серця, які отримували еноксапарин натрію з метою тромбопрофілактики. Наявність факторів, які можуть обумовлювати додатковий ризик, в тому числі основне захворювання та недостатні клінічні дані, обмежують оцінку таких випадків. У деяких із зазначених випадків, що спостерігалися у вагітних жінок тромбоз призводив до смерті матері і плода.

Вагітні жінки з механічними штучними клапанами серця. Застосування еноксапарину натрію з метою тромбопрофілактики у вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця належним чином не вивчено. У клінічному дослідженні, в якому вагітні жінки з механічними штучними клапанами серця отримували еноксапарин натрію (100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу) з метою зменшення ризику тромбоемболій, у 2 з 8 жінок утворилися згустки крові, які призвели до блокування клапана та до смерті матері і плода. У післяреєстраційний період надходили окремі повідомлення про тромбоз клапанів у вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця, які отримували еноксапарин натрію з метою тромбопрофілактики. У вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця можливий підвищений ризик тромбоемболій.

Пацієнти літнього віку. При застосуванні препарату у профілактичному діапазоні доз у пацієнтів літнього віку не спостерігалось зростання схильності до кровотеч. У пацієнтів літнього віку (особливо пацієнтів віком від 80 років) можливе підвищення ризику геморагічних ускладнень при застосуванні препарату у терапевтичних дозах. Для пацієнтів віком

понад 75 років, які отримують лікування препаратом з приводу інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), рекомендується ретельний клінічний моніторинг та може бути розглянута доцільність зниження дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок. У пацієнтів з порушенням функції нирок спостерігається збільшення експозиції еноксапарину натрію, що підвищує ризик виникнення кровотечі. Для таких пацієнтів рекомендований ретельний клінічний моніторинг, а також може бути розглянута доцільність виконання біологічного моніторингу шляхом визначення анти-Ха активності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Еноксапарин натрію не рекомендований до застосування пацієнтам з термінальною стадією захворювання нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) з огляду на відсутність належних даних щодо цієї популяції, за винятком профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв), з огляду на суттєве зростання експозиції еноксапарину натрію, рекомендується коригування дози препарату як при терапевтичному, так і при профілактичному застосуванні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легкого (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) ступеня тяжкості коригування дози не рекомендується.

Порушення функції печінки. Еноксапарин натрію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки через підвищення ризику кровотеч. Коригування дози за результатами моніторингу рівнів анти-Ха активності є ненадійним для пацієнтів з цирозом печінки і не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Низька маса тіла. У жінок з низькою масою тіла (< 45 кг) та у чоловіків з низькою масою тіла (< 57 кг) спостерігалось збільшення експозиції еноксапарину натрію, який застосовувався у профілактичних дозах (без поправки на масу тіла), що може призводити до підвищеного ризику кровотеч. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується ретельний клінічний моніторинг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з ожирінням. У пацієнтів з ожирінням відмічається підвищений ризик виникнення тромбоемболій. Безпека та ефективність застосування профілактичних доз препарату пацієнтам з ожирінням (ІМТ (індекс маси тіла) > 30 кг/м<sup>2</sup>) не вивчені у достатній мірі, і наразі немає єдиної думки щодо доцільності коригування дози цієї категорії пацієнтів. За цими пацієнтами необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо можливих симптомів тромбоемболій.

Гіперкаліємія. Гепарини можуть пригнічувати секрецію альдостерону у надниркових залозах, що призводить до гіперкаліємії (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, вже існуючим метаболічним ацидозом та у пацієнтів, які отримують лікарські засоби з відомою здатністю підвищувати рівні калію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»). Необхідно періодично контролювати вміст калію в плазмі крові, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком гіперкаліємії.

Відстежуваність. Низькомолекулярні гепарини є біологічними лікарськими засобами. З метою покращення їх відстежуваності рекомендується, щоб медичні працівники записували торгову назву та номер серії введеного препарату у документацію пацієнта.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

Вагітність. У людей відсутні докази того, що еноксапарин проникає через плацентарний бар'єр під час другого та третього триместрів вагітності. Інформація стосовно першого триместру наразі відсутня.

Під час досліджень на тваринах жодних ознак фетотоксичності або тератогенності препарату виявлено не було. Дані, отримані в експериментах на тваринах, показали, що проникнення еноксапарину через плаценту є мінімальним.

Еноксапарин натрію слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні.

За вагітними жінками, які отримують еноксапарин натрію, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно проінформувати таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. В цілому наявні дані вказують на відсутність будь-яких доказів підвищеного ризику кровотеч, тромбоцитопенії або остеопорозу у таких пацієнток у порівнянні з цим ризиком у не вагітних жінок, окрім ризику, який спостерігається у вагітних зі штучними клапанами серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо планується епідуральна анестезія, рекомендується перед її виконанням відмінити лікування еноксапарином натрію (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю. Невідомо, чи екскретується еноксапарин у грудне молоко у людини. У щурів в період лактації проникнення еноксапарину або його метаболітів у молоко є дуже низьким.

Всмоктування еноксапарину натрію при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю.

Фертильність. Клінічні дані щодо впливу еноксапарину натрію на фертильність наразі відсутні. Дослідження на тваринах не продемонстрували ніякого впливу препарату на фертильність.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**

Вплив еноксапарину натрію на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

### **Спосіб застосування та дози**

#### Дозування.

*Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком.* Індивідуальний тромбоемболічний ризик у пацієнтів може бути оцінений за допомогою валідованої моделі (шкали) стратифікації ризиків.

- Пацієнтам з помірним ризиком тромбоемболічних подій рекомендована доза еноксапарину натрію становить 2000 МО (20 мг) один раз на добу, яку вводять шляхом підшкірної (п/ш) ін'єкції. Було показано, що передопераційне початкове введення (за 2 години до оперативного втручання) еноксапарину натрію у дозі 2000 МО (20 мг) є ефективним та безпечним при оперативних втручаннях з помірним ризиком.

У пацієнтів групи помірної ризику профілактичне лікування еноксапарином натрію слід продовжувати протягом періоду тривалістю щонайменше 7-10 днів, незалежно від стану відновлення (наприклад рухливості). Профілактику потрібно продовжувати доти, доки у пацієнта більше не буде відмічатися суттєво знижена рухливість.

- Пацієнтам з високим ризиком тромбоемболічних подій рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу, яку бажано вводити за 12 годин до оперативного втручання шляхом підшкірної (п/ш) ін'єкції. Якщо є потреба у початку профілактичного застосування еноксапарину натрію за більш ніж 12 годин до оперативного втручання (наприклад, пацієнт високого ризику, який очікує на відстрочене ортопедичне хірургічне втручання), останню ін'єкцію слід застосовувати не пізніше ніж за 12 годин до оперативного втручання і відновити профілактичне застосування через 12 годин після оперативного втручання.
- Для пацієнтів, які підлягають великому ортопедичному хірургічному втручанню, рекомендується тривала тромбопрофілактика – до 5 тижнів.
- Для пацієнтів з високим ризиком венозних тромбоемболій (ВТЕ), яким виконують оперативні втручання на органах черевної порожнини або таза з приводу онкологічних захворювань, рекомендується тривала тромбопрофілактика – до 4 тижнів.

*Профілактика венозних тромбоемболій у терапевтичних пацієнтів.* Рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу, яку вводять шляхом п/ш ін'єкції.

- Профілактичне лікування еноксапарином натрію необхідно здійснювати протягом періоду тривалістю щонайменше 6-14 днів, залежно від стану відновлення (наприклад рухливості). Користь такого лікування протягом періоду тривалістю більше 14 днів наразі не визначена.

*Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).* Еноксапарин натрію необхідно вводити п/ш у вигляді ін'єкції 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу або у вигляді ін'єкцій 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу.

Схему дозування обирає лікар з огляду на результати індивідуальної оцінки, яка має включати оцінку ризику тромбоемболічних подій та ризику геморагічних подій. Схему дозування по 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу слід використовувати пацієнтам без ускладнень з низьким ризиком рецидиву ВТЕ. Схему дозування по 100 МО/кг (1 мг/кг)

двічі на добу слід призначати усім іншим пацієнтам, таких як пацієнти з ожирінням, симптомною ТЕЛА, онкологічними захворюваннями, рецидивними ВТЕ або тромбозом проксимальних вен (клубової вени). Еноксапарин натрію застосовують в середньому протягом 10 днів. За необхідності слід розпочати прийом пероральних антикоагулянтів (див. «Перехід із еноксапарину натрію на пероральні антикоагулянти і навпаки» у кінці цього розділу).

*Профілактика утворення тромбів під час гемодіалізу.* Рекомендована доза еноксапарину натрію становить 100 МО/кг (1 мг/кг). Пацієнтам з високим ризиком геморагічних подій дозу слід знизити до 50 МО/кг (0,5 мг/кг) при наявності подвійного судинного доступу або до 75 МО/кг (0,75 мг/кг) при наявності єдиного судинного доступу.

Під час гемодіалізу еноксапарин натрію слід вводити в артеріальну частину контуру на початку сеансу діалізу. Цієї дози, як правило, вистачає для проведення діалізу впродовж 4 годин. Однак при виникненні фібринових кілець, наприклад, коли сеанс триває довше, ніж звичайно, можна ввести додаткову дозу від 50 МО до 100 МО/кг (від 0,5 до 1 мг/кг).

Даних щодо застосування еноксапарину натрію пацієнтам для профілактики або лікування та під час сеансів гемодіалізу немає.

*Гострий коронарний синдром: лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) і гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI).*

- Для лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI рекомендована доза еноксапарину натрію становить 100 МО/кг (1 мг/кг), яку вводять кожні 12 годин шляхом п/ш ін'єкції та призначають у комбінації з антитромбоцитарною терапією. Лікування слід застосовувати протягом принаймні 2 днів та продовжувати до клінічної стабілізації пацієнта. Звичайна тривалість лікування становить від 2 до 8 днів.
- Для усіх пацієнтів, які не мають ускладнень, рекомендується застосування ацетилсаліцилової кислоти перорально у початковій навантажувальній дозі 150-300 мг (пацієнти, які ще не отримували ацетилсаліцилову кислоту) та підтримуючій дозі 75-325 мг/добу довгостроково незалежно від стратегії лікування.
- Для лікування гострого STEMI рекомендована доза еноксапарину натрію – однократне внутрішньовенне (в/в) введення болюсно 3000 МО (30 мг) плюс доза 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш з наступним введенням препарату у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш кожні 12 годин (максимум 10000 МО (100 мг) для кожної з перших двох доз, що вводяться п/ш). Слід одночасно призначати відповідну антитромбоцитарну терапію, наприклад ацетилсаліцилову кислоту перорально (75-325 мг один раз на добу), за відсутності протипоказань. Рекомендована тривалість лікування становить 8 днів або до виписки пацієнта зі стаціонару, залежно від того, що відбудеться раніше. При застосуванні разом із тромболітичною терапією (фібринспецифічною або нефібринспецифічною) еноксапарин натрію слід вводити у проміжку від 15 хвилин до початку фібринолітичної терапії та 30 хвилин після початку фібринолітичної терапії.

- Особливості дозування препарату пацієнтам віком  $\geq 75$  років наводяться нижче («Пацієнти літнього віку»).
- Пацієнтам, яким виконують ЧКВ, у разі введення останньої дози еноксапарину натрію п/ш менш ніж за 8 годин до роздування балона додаткові дози препарату більше не потрібні. Якщо останнє п/ш введення препарату було більш ніж за 8 годин до роздування балона, необхідно ввести в/в болюсно 30 МО/кг (0,3 мг/кг) еноксапарину натрію.

*Пацієнти дитячого віку.* Безпека та ефективність застосування

еноксапарину натрію педіатричним пацієнтам наразі не встановлені.

*Пацієнти літнього віку.* При усіх показаннях, окрім інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), пацієнтам літнього віку зниження дози не потрібне, за винятком випадків порушення функції нирок (див. нижче «Порушення функції нирок» і розділ «Особливості застосування»).

Для лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) пацієнтам літнього віку ( $\geq 75$  років) не можна вводити початковий в/в болюс препарату. Застосування препарату починають з дози 75 МО/кг (0,75 мг/кг) п/ш кожні 12 годин (максимум 7500 МО (75 мг) для кожної з перших двох п/ш доз з подальшим застосуванням препарату в дозі 75 МО/кг (0,75 мг/кг) п/ш для решти доз). Особливості дозування препарату для літніх пацієнтів з порушенням функцій нирок див. нижче у підрозділі «Порушення функції нирок» та розділі «Особливості застосування».

*Порушення функції печінки.* Наразі доступні лише обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»), тому щодо цієї категорії пацієнтів слід дотримуватися обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

*Порушення функції нирок* (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»)

Тяжке порушення функції нирок. Еноксапарин натрію не рекомендований до застосування пацієнтам з термінальною стадією захворювання нирок (кліренс креатиніну  $< 15$  мл/хв) з огляду на відсутність належних даних щодо цієї популяції, за винятком профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

Таблиця 1.

Дозування для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв)

| <u>Показання</u>                                  | <u>Схема дозування</u>                             |
|---|--|
| 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<br>(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<br>(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           |

Рекомендована корекція дози не стосується застосування препарату для гемодіалізу.

- Порушення функції нирок помірного та легкого ступеня тяжкості. Хоча для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легкого (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) ступеня тяжкості коригування дози не рекомендується, за станом таких пацієнтів необхідно здійснювати ретельне клінічне спостереження.

Спосіб застосування. Препарат Новопарин® не можна вводити внутрішньом'язово.

Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій.

- Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням.
- Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру.

Техніка виконання п/ш ін'єкції.

Введення препарату бажано здійснювати у положенні пацієнта лежачи. Еноксапарин натрію вводиться шляхом глибокої п/ш ін'єкції.

З метою уникнення втрати препарату при використанні попередньо наповнених шприців не слід видаляти зі шприца пухирці повітря перед ін'єкцією. Якщо необхідно відкоригувати кількість препарату, показану для введення, з огляду на масу тіла пацієнта, потрібно використовувати градуйовані попередньо наповнені шприци, які дають змогу отримати необхідний об'єм шляхом видалення надлишку перед ін'єкцією. Слід мати на увазі, що у деяких випадках неможливо отримати точну дозу через характер градування на шприці, і тоді необхідно округлити величину об'єму до найближчого показника градування.

Введення препарату необхідно виконувати поперемінно у ліву та праву передньобічні або задньобічні стінки живота.

Голку необхідно вводити на повну довжину вертикально у складку шкіри, яка м'яко утримується між великим та вказівним пальцями. Складку шкіри потрібно утримувати, поки ін'єкція не буде завершена. Не слід розтирати місце ін'єкції після введення препарату.

Система безпеки попередньо наповнених шприців із захисною системою голки активується у кінці ін'єкції.

Якщо пацієнт виконує введення препарату собі самостійно, йому слід порадижити дотримуватися інструкції щодо самостійного ведення препарату Новопарин® у попередньо наповненому шприці.

В/в (болюсна) ін'єкція (лише при застосуванні препарату за показанням гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI)).

Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням.

Для в/в ін'єкції можна використовувати або багатодозовий флакон, або попередньо наповнений шприц.

Еноксапарин натрію слід вводити через систему для в/в інфузій. Його не можна змішувати або призначати одночасно з іншими лікарськими засобами. Для уникнення можливого змішування еноксапарину натрію з іншими лікарськими засобами обраний в/в доступ необхідно промити достатньою кількістю фізіологічного розчину хлориду натрію або глюкози до введення в/в болюсу еноксапарину натрію та після нього, щоб очистити порт введення від лікарських засобів. Еноксапарин натрію можна безпечно вводити з фізіологічним розчином хлориду натрію (0,9 %) або з 5 % розчином глюкози.

Початковий болюс 3000 МО (30 мг). Для введення початкового болюсу 3000 МО (30 мг) за допомогою градуйованого попередньо наповненого шприца необхідно видалити зі шприца надлишковий об'єм так, щоб у шприці залишилося лише 3000 МО (30 мг). Після цього дозу 3000 МО (30 мг) можна безпосередньо вводити в/в.

Додатковий болюс для пацієнтів, яким виконують ЧКВ, необхідне введення додаткового в/в болюсу 30 МО/кг (0,3 мг/кг), якщо останнє п/ш введення препарату виконували більш ніж за 8 годин до роздування балона.

Щоб забезпечити точність введення такого невеликого об'єму, рекомендується розвести препарат до концентрації 300 МО/мл (3 мг/мл). Відібрати необхідний об'єм розведеного розчину шприцом для введення в систему для в/в інфузій.

Після виконання розведення об'єм для введення можна розрахувати за допомогою такої формули: [Об'єм розведеного розчину (мл) = Маса тіла пацієнта (кг) × 0,1] або використовуючи таблицю 2. Рекомендується виконувати розведення безпосередньо перед застосуванням препарату.

Таблиця 2.

Об'єм, який має бути введений через систему для в/в інфузій після розведення препарату до концентрації 300 МО (3 мг)/мл.



| Маса тіла | Необхідна доза<br>30 МО/кг<br>(0,3 мг/кг) | Об'єм, який має бути введений після розведення препарату до кінцевої концентрації 300 МО (3 мг)/мл |      |
|-----------|---|--|------|
|           |   | мг   | мл   |
| кг        | МО  |  |      |
| 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   |

Введення в артеріальну частину діалізного контуру. Препарат вводять в артеріальну лінію діалізного контуру з метою профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.  
Перехід із еноксапарину натрію на пероральні антикоагулянти.

*Перехід із еноксапарину натрію на антагоністи вітаміну К (АВК).* Слід посилити клінічний моніторинг та контроль лабораторних показників [протромбіновий час, виражений через міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)] для моніторингу ефекту АВК.

Оскільки існує певний проміжок часу, поки АВК досягне максимуму свого ефекту, слід продовжувати введення еноксапарину натрію у постійній дозі стільки, скільки потрібно для підтримання МНВ у цільовому терапевтичному діапазоні для відповідного показання за результатами двох послідовних аналізів.

Пацієнтам, які отримують на даний час АВК, АВК потрібно відмінити і першу дозу еноксапарину натрію вводити тоді, коли МНВ зменшиться до рівня, нижче терапевтичного діапазону.

*Перехід із еноксапарину натрію на прямі пероральні антикоагулянти (ППОА) і навпаки.* Пацієнтам, які отримують на даний час еноксапарин натрію, еноксапарин натрію потрібно відмінити і розпочати застосування ППОА за 0-2 години (залежить від інструкції для медичного застосування кожного ППОА) до того часу, коли потрібно вводити наступну заплановану дозу еноксапарину натрію.

Пацієнтам, які отримують на даний час ППОА, першу дозу еноксапарину натрію потрібно вводити тоді, коли потрібно було вводити наступну дозу ППОА.

*Застосування препарату при спінальній/епідуральній анестезії або при люмбальній пункції.* Якщо лікар прийме рішення про необхідність застосування антикоагулянтів при спінальній/епідуральній анестезії або при люмбальній пункції, рекомендується здійснювати ретельне неврологічне спостереження з огляду на ризик розвитку нейроаксіальної гематоми (див. розділ «Особливості застосування»).

*Застосування профілактичних доз.* Необхідно витримати інтервал без проведення пункцій тривалістю принаймні 12 годин між останньою ін'єкцією еноксапарину натрію у профілактичній дозі та введенням голки або катетера.

При виконанні процедури з пролонгованим доступом необхідно витримати аналогічний інтервал тривалістю принаймні 12 годин до моменту видалення катетера.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід зважити доцільність подвоєння часу до виконання пункції встановлення або видалення катетера до принаймні 24 годин.

Початкове введення еноксапарину натрію 2000 МО (20 мг) за дві години до оперативного втручання не застосовується при виконанні нейроаксіальної анестезії.

*Застосування лікувальних доз.* Необхідно витримати інтервал без проведення пункцій тривалістю принаймні 24 години між останньою ін'єкцією еноксапарину натрію у лікувальній дозі та введенням голки або катетера (див. також розділ «Протипоказання»).

При виконанні процедури з пролонгованим доступом необхідно витримати аналогічний інтервал тривалістю принаймні 24 години до моменту видалення катетера.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід зважити доцільність подвоєння часу до виконання пункції встановлення або видалення катетера до принаймні 48 годин.

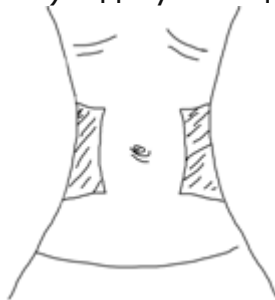
Пацієнти, які отримують препарат за схемою з введенням двічі на добу (тобто 75 МО/кг (0,75 мг/кг) двічі на добу або 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу), повинні пропустити другу дозу еноксапарину натрію, щоб забезпечити достатній проміжок часу до встановлення або видалення катетера.

У цих часових точках все ще виявляються анти-Ха рівні препарату, і дотримання цих інтервалів часу не гарантує, що вони можуть запобігти розвитку нейроаксіальної гематоми.

Відповідно, не слід застосовувати еноксапарин натрію протягом принаймні 4 годин після спінальної/епідуральної пункції та після видалення катетера. Такий інтервал часу повинен ґрунтуватися на результатах оцінки співвідношення користь/ризик, яка має враховувати як ризик тромбозу, так і ризик кровотечі для цієї процедури з огляду на фактори ризику, наявні у цього пацієнта.

Інструкції щодо самостійного ведення препарату Новопарин® у попередньо наповнених шприцах

1. Вимити руки водою з милом. Висушити їх.
2. Обрати ділянку у правій або лівій частині живота. Ця ділянка має бути віддалена (у напрямку до боків) від пупка щонайменше на 5 сантиметрів.



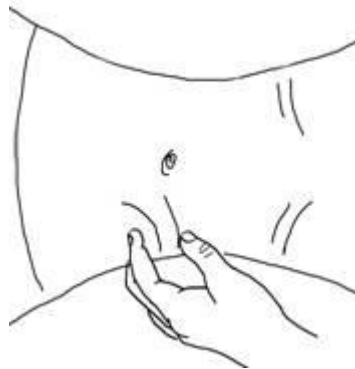
3. Змінювати місце ін'єкції, виконуючи її поперемінно у праву та ліву сторони живота, залежно від того, в яку сторону було зроблено ін'єкцію минулого разу. Очистити місце ін'єкції тампоном зі спиртом.



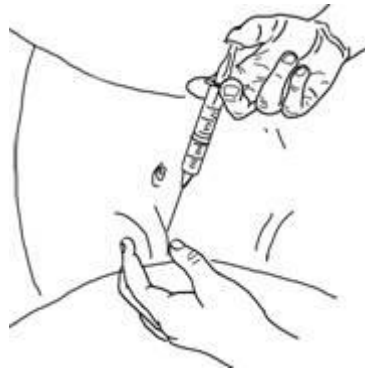
4. Обережно зняти ковпачок з голки, приєднаної до шприца з препаратом Новопарин®. Викинути цей ковпачок. Шприц є попередньо наповненим і готовим до використання. **НЕ** натискати на поршень до виконання ін'єкції щоб позбутися бульбашок повітря. Це може призвести до втрати лікарського засобу. Після того, як знято ковпачок, не допускати, щоб голка торкалася чого-небудь. Це необхідно для забезпечення того, що голка буде залишатися чистою (стерильною).



5. Тримати шприц у руці так, як олівець при письмі, вказівним і великим пальцями іншої руки злегка відтягнути очищену ділянку живота, щоб утворилася складка. Обов'язково утримувати шкірну складку протягом усієї ін'єкції.



6. Тримати шприц таким чином, щоб голка була спрямована донизу (вертикально під кутом 90°). Ввести голку у шкірну складку на повну довжину.



7. Натиснути поршень шприца пальцем. Обов'язково утримувати шкірну складку протягом усієї ін'єкції.

8. Вийняти голку, витягуючи її прямо у зворотному напрямку. Тепер можна відпустити складку шкіри. Одразу ж викинути шприц у найближчий контейнер для гострих предметів.

Для уникнення утворення синця не розтирати місце ін'єкції після введення препарату.

### **Діти**

Безпека та ефективність застосування еноксапарину натрію педіатричним пацієнтам наразі не встановлені.

### **Передозування**

Симптоми. Ненавмисне передозування еноксапарину натрію внаслідок в/в, екстракорпорального або п/ш введення може призводити до

геморагічних ускладнень. Після перорального прийому навіть досить високих доз всмоктування еноксапарину натрію є малоймовірним. Лікування. Антикоагулянтні ефекти препарату можуть бути значною мірою нейтралізовані повільним в/в введенням протаміну. Доза протаміну залежить від введеної дози еноксапарину натрію:

- 1 мг протаміну нейтралізує антикоагулянтний ефект 100 МО (1 мг) еноксапарину натрію, якщо еноксапарин натрію був введений у межах попередніх 8 годин.
- Можна використовувати інфузійне введення протаміну у дозі 0,5 мг на кожні 100 МО (1 мг) еноксапарину натрію, якщо еноксапарин натрію був введений за більш ніж 8 годин до застосування протаміну або якщо було визначено необхідність призначення другої дози протаміну.
- Через 12 годин після введення еноксапарину натрію застосування протаміну може бути не потрібним.

Проте навіть при застосуванні високих доз протаміну анти-Ха активність еноксапарину натрію ніколи не нейтралізується повною мірою (максимум приблизно на 60 %) (див. Інструкції для медичного застосування протамінових солей).

### **Побічні реакції**

Загальний опис профілю безпеки препарату. Еноксапарин натрію вивчався у більш ніж 15000 пацієнтів, які отримували еноксапарин натрію у рамках клінічних досліджень. Серед них було 1776 випадків застосування препарату для профілактики тромбозу глибоких вен після ортопедичних оперативних втручань або оперативних втручань на органах черевної порожнини у пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень, 1169 випадків застосування препарату для профілактики тромбозу глибоких вен у пацієнтів з гострими терапевтичними захворюваннями та дуже обмеженою рухливістю, 559 випадків застосування препарату для лікування тромбозу глибоких вен з тромбоемболією легеневої артерії або без неї, 1578 випадків застосування препарату для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q і 10 176 випадків застосування препарату для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST. Схеми застосування еноксапарину натрію у цих клінічних дослідженнях були різними залежно від показань. Доза еноксапарину натрію для профілактики тромбозу глибоких вен після оперативних втручань або у пацієнтів з гострими терапевтичними захворюваннями та дуже обмеженою рухливістю становила 4000 МО (40 мг) п/ш один раз на добу. Для лікування тромбозу глибоких вен з тромбоемболією легеневої артерії або без неї пацієнти отримували еноксапарин натрію або у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш кожні 12 годин, або у дозі 150 МО/кг (1,5 мг/кг) п/ш один раз на добу. У клінічних дослідженнях, в яких препарат застосовувався для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q, дози становили 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш кожні 12 годин, а у клінічному дослідженні, в якому препарат застосовувався для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST, схема

застосування еноксапарину натрію включала введення 3000 МО (30 мг) в/в болюсно з наступним введенням препарату у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш кожні 12 годин.

У клінічних дослідженнях небажаними реакціями, про які повідомлялося найчастіше, були геморагічні явища, тромбоцитопенія та тромбоцитоз (див. розділ «Особливості застосування» та «Опис окремих небажаних реакцій» нижче).

Табличний перелік побічних реакцій. Інші побічні реакції, що спостерігались в клінічних дослідженнях і про які повідомлялись в період післяреєстраційного застосування препарату (\* вказує на побічні реакції в період післяреєстраційного застосування препарату), докладно описані нижче.

Частота визначалася таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). В межах кожної категорії «Система-Орган-Клас» побічні реакції представлено в порядку зменшення ступеня їхньої серйозності.

*Розлади з боку крові та лімфатичної системи.*

Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія\*, тромбоцитопенія, тромбоцитоз.

Рідко: еозинофілія\*.

Рідко: випадки імуноалергічної тромбоцитопенії з тромбозом; у деяких з цих випадків тромбоз був ускладнений інфарктом органів або ішемією кінцівок (див. розділ «Особливості застосування»).

*Розлади з боку імунної системи.*

Часто: алергічна реакція.

Рідко: анафілактичні/анафілактоїдні реакції, в тому числі шок\*.

*Розлади з боку нервової системи.*

Часто: головний біль\*.

*Розлади з боку судин.*

Рідко: спінальна гематома\* (або нейроаксіальна гематома). Ці реакції призводили до неврологічних розладів різного ступеня тяжкості, в тому числі до тривалого або необоротного паралічу (див. розділ «Особливості застосування»).

*Гепатобіліарні розлади.*

Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми).

Нечасто: гепатоцелюлярне ураження печінки\*.

Рідко: холестатичне ураження печінки\*.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Часто: кропив'янка, свербіж, еритема.

Нечасто: бульозний дерматит.

Рідко: алопеція\*, шкірний васкуліт\*, некроз шкіри\*, який виникає, як правило, у місці ін'єкції (цим явищам зазвичай передують пурпура або еритематозні бляшки, інфільтровані та болісні). Вузлики у місці ін'єкції\* (запальні вузлики, які являли собою некістозні «кишені» еноксапарину).

Вони розсмоктуються через кілька днів та не вимагають відміни препарату.

*Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток.*

Рідко: остеопороз\* після тривалої терапії (протягом більш ніж 3 місяців).

*Загальні розлади та реакції в місці введення препарату.*

Часто: гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції).

Нечасто: місцеве подразнення, некроз шкіри у місці ін'єкції.

*Зміни за результатами обстежень.*

Рідко: гіперкаліємія\* (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Опис окремих небажаних реакцій.

*Геморагічні явища.* Спостерігалися серйозні геморагічні явища, які були зареєстровані не більш ніж у 4,2 % пацієнтів (хірургічних пацієнтів).

Деякі з цих випадків були летальними. У хірургічних пацієнтів геморагічні ускладнення розцінювалися як серйозні у таких випадках: якщо геморагічне явище обумовлювало значущу клінічну подію або якщо воно супроводжувалося зниженням рівня гемоглобіну  $\geq 2$  г/дл чи вимагало переливання 2 або більше стандартних одиниць препаратів крові.

Ретроперитонеальні та внутрішньочерепні крововиливи завжди розцінювались як серйозні.

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, можуть виникати геморагічні явища при наявності супутніх факторів ризику, таких як: органічні ураження, для яких існує імовірність виникнення кровотечі, інвазивні процедури або супутнє застосування лікарських засобів, що впливають на гемостаз (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 3.

| Система-Орган-Клас                         | Профілактика у хірургічних пацієнтів  | Профілактика у терапевтичних пацієнтів       | Лікування у пацієнтах з ТГВ з ТЕЛА або без неї                           | Лікування у пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ без зубця Q                              | Лікування у пацієнтів з гострим STEMI   |
|--|---|--|--|--|---|
| <i>Розлади з боку крові та лімфатичної</i> | <i>Дуже часто:</i> геморагічні явища <sup>а</sup><br><br><i>Рідко:</i> ретроперитонеальний крововилив | <i>Часто:</i> геморагічні явища <sup>а</sup> | <i>Дуже часто:</i> геморагічні явища <sup>а</sup><br><br><i>Нечасто:</i> | <i>Часто:</i> геморагічні явища <sup>а</sup><br><br><i>Рідко:</i> ретроперитонеальний крововилив | <i>Часто:</i> геморагічні явища <sup>а</sup><br><br><i>Нечасто:</i> внутрішньочерепний крововилив, ретроперитонеальний крововилив |

| Система-<br>Орган-<br>Клас | Профілактика у<br>хірургічних<br>пацієнтів | Профілактика у<br>терапевтичних<br>пацієнтів | Лікування у<br>пацієнтів з ТГВ<br>з ТЕЛА<br>або без<br>неї     | Лікування у<br>пацієнтів з<br>нестабільною<br>стенокардією та ІМ без<br>зубця Q | Лікування у<br>пацієнтів з<br>гострим<br>STEMI |
|----------------------------|--|--|--|---|--|
| <i>системи</i>             |  |  | внутрішньо-черепний крововилив, ретроперитонеальний крововилив |   |  |

<sup>а</sup> Такі як гематома, екхімоз (окрім того, який спостерігається у місці ін'єкції), гематома рани, гематурія, носова кровотеча і шлунково-кишкова кровотеча.

Таблиця 4.

#### Тромбоцитопенія та тромбоцитоз

| Система-<br>Орган-Клас                             | Профілактика у<br>хірургічних<br>пацієнтів                            | Профілактика у<br>терапевтичних<br>пацієнтів | Лікування у<br>пацієнтів з ТГВ з<br>ТЕЛА або без неї                  | Лікування у<br>пацієнтів з<br>гострим<br>STEMI |
|--|---|--|---|--|
| <i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i> | <i>Дуже часто: тромбоцитоз<sup>в</sup><br/>Часто: тромбоцитопенія</i> | <i>Нечасто: тромбоцитопенія</i>              | <i>Дуже часто: тромбоцитоз<sup>в</sup><br/>Часто: тромбоцитопенія</i> | <i>Нечасто: тромбоцитопенія</i>                |

<sup>в</sup> Збільшення вмісту тромбоцитів > 400 Г/л.

*Пацієнти дитячого віку.* Безпека та ефективність застосування еноксапарину натрію дітям на сьогодні не вивчені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик для цього лікарського засобу. Медичних



працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи фармаконагляду.

**Термін придатності**

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці

**Умови зберігання**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

**Несумісність**

Підшкірна ін'єкція. Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

Внутрішньовенна (болюсна) ін'єкція (виключно для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST). Еноксапарин натрію можна безпечно вводити з фізіологічним розчином хлориду натрію (0,9 %) або з 5 % розчином глюкози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Упаковка**

Розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 20 мг/0,2 мл; або по 40 мг/0,4 мл; або по 60 мг/0,6 мл; або по

80 мг/0,8 мл; або по 100 мг/1,0 мл в попередньо наповнених шприцах № 2 у блістері в картонній коробці або по 20 мг/0,2 мл; або по 40 мг/0,4 мл; або по 60 мг/0,6 мл; або по 80 мг/0,8 мл в попередньо наповнених шприцах № 10, по 2 шприци у блістері, по 5 блістерів в картонній коробці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко., Лтд/Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.

**Місцезнаходження виробника та його адреса провадження його діяльності.**

№ 19, Гаоксіонзонгуай Роад, Хай-тек Індастріал Парк, Няншанський округ, провінція Гуандун, Шенджен, 518057, Китай/

No. 19, Gaoxinhongyi Road, Hi-tech Industrial Park, Nanshan District, Guangdong Province, Shenzhen, 518057, China.