ЛП-№(010416)-(РГ-RU) от 03.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭНОКСИПАР, 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для инъекций.
ЭНОКСИПАР, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для инъекций.
ЭНОКСИПАР, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для инъекций.
ЭНОКСИПАР, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, раствор для инъекций.
ЭНОКСИПАР, 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эноксапарин натрия.

ЭНОКСИПАР, 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для инъекций

Каждый шприц содержит 2000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия в 0,2 мл раствора.

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

Каждый шприц содержит 4000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия в 0,4 мл раствора.

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

Каждый шприц содержит 6000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия в 0,6 мл раствора.

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

Каждый шприц содержит 8000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия в 0,8 мл раствора.

ЭНОКСИПАР, 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл, раствор для инъекций

Каждый шприц содержит 10000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия в 1,0 мл раствора.

Эноксапарин натрия – низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон. Получен из слизистой оболочки кишечника свиней.
Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.
Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого или коричневато-желтоватого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ЭНОКСИПАР показан к применению у взрослых для:

- профилактики венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов с умеренным и высоким риском, особенно при ортопедических и общехирургических вмешательствах, включая онкологические;
- профилактики венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)), дыхательную недостаточность, а также при тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях и повышенном риске венозного тромбообразования (см. раздел 4.4);
- лечения тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, кроме случаев тромбоэмболии легочной артерии, требующих тромболитической терапии или хирургического вмешательства;
- профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа;
- лечения острого коронарного синдрома:
  - лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты;
  - лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов с умеренным и высоким риском

У пациентов с умеренным риском развития тромбозов и эмболий (например, абдоминальные операции) рекомендуемая доза препарата ЭНОКСИПАР составляет 2000 анти-Ха МЕ один раз в сутки подкожно. Первую инъекцию следует выполнить за 2 часа до хирургического вмешательства.

Пациентам с высоким риском развития тромбозов и эмболий (например, при ортопедических операциях, хирургических операциях в онкологии, пациентам с дополнительными факторами риска, не связанными с операцией, такими как врожденная или приобретенная тромбофилия, злокачественное новообразование, постельный режим более 3 суток, ожирение, венозный тромбоз в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность) препарат рекомендуется в дозе 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки подкожно с введением первой дозы за 12 часов до хирургического вмешательства. При необходимости более ранней предоперационной профилактики (например, у пациентов с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболий, ожидающих отсроченную ортопедическую операцию) последняя инъекция перед операцией должна быть сделана за 12 часов до операции, возобновить терапию следует через 12 часов после операции.

Длительность лечения препаратом ЭНОКСИПАР в среднем составляет 7–10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии и пока пациент не перейдет на амбулаторный режим.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При больших ортопедических операциях после начальной терапии может быть целесообразно продолжение лечения путем введения препарата ЭНОКСИПАР в дозе 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки в течение 5 недель.
Для пациентов с высоким риском развития венозных тромбоэмболий, перенесших хирургическую операцию на органах брюшной полости или малого таза по поводу онкологического заболевания, может быть целесообразно увеличение продолжительности терапии препаратом ЭНОКСИПАР в дозе 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки до 4 недель.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний
Рекомендуемая доза препарата ЭНОКСИПАР составляет 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки подкожно в течение 6–14 дней. Терапию следует продолжать до полного перехода пациента на амбулаторный режим (максимально в течение 14 дней).

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии
Препарат вводится подкожно из расчета 150 анти-Ха МЕ/кг массы тела один раз в сутки или 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки. Режим дозирования должен выбирать врач на основе оценки риска развития тромбоэмболии и риска развития кровотечений. У пациентов без тромбоэмболических осложнений и с низким риском развития венозной тромбоэмболии препарат рекомендуется вводить подкожно из расчета 150 анти-Ха МЕ/кг массы тела один раз в сутки. У всех других пациентов, включая пациентов с ожирением, симптоматической тромбоэмболией легочных артерий, злокачественными новообразованиями, повторной венозной тромбоэмболией и проксимальным тромбозом (в подвздошной вене), препарат рекомендуется применять в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки.
Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Следует сразу же начать терапию непрямыми антикоагулянтами, при этом лечение препаратом ЭНОКСИПАР необходимо продолжать до достижения терапевтического антикоагулянтного эффекта (значения международного нормализованного отношения (МНО) должны составлять 2,0–3,0).

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа
Рекомендуемая доза препарата ЭНОКСИПАР составляет в среднем 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 50 анти-Ха МЕ/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или до 75 анти-Ха МЕ/кг при одинарном сосудистом доступе.
При гемодиализе препарат ЭНОКСИПАР следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако в случае обнаружения фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 50–100 анти-Ха МЕ/кг массы тела.
Данные в отношении пациентов, применяющих эноксапарин натрия для профилактики или лечения и во время сеансов гемодиализа, отсутствуют.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST
Препарат ЭНОКСИПАР вводится из расчета 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела каждые 12 часов подкожно при одновременном применении антитромбоцитарной терапии. Средняя продолжительность терапии составляет как минимум 2 дня и продолжается до стабилизации клинического состояния пациента. Обычно введение препарата продолжается от 2 до 8 дней.
Ацетилсалициловая кислота рекомендуется всем пациентам, не имеющим противопоказаний, в начальной дозе 150–300 мг внутрь с последующей поддерживающей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

дозой 75–325 мг один раз в сутки.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью ЧКВ

Лечение начинают с однократного внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 3000 анти-Ха МЕ. Сразу же после него эноксапарин натрия вводят подкожно в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела. Затем препарат назначают подкожно по 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела каждые 12 часов (максимально 10000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия для каждой из первых 2 подкожных инъекций, затем – по 100 анти-Ха МЕ/кг для оставшихся подкожных доз, т.е. при массе тела более 100 кг разовая доза не может превышать 10000 анти-Ха МЕ). Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST пациентам необходимо назначить одновременно ацетилсалициловую кислоту, и, если нет противопоказаний, прием ацетилсалициловой кислоты (в дозах 75–325 мг) следует продолжать ежедневно в течение не менее 30 дней.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом ЭНОКСИПАР составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара (если период госпитализации составляет менее 8 дней).

При комбинации с тромболитиками (фибрин-специфическими и фибрин-неспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 минут до начала тромболитической терапии до 30 минут после нее.

У пациентов 75 лет и старше не применяется начальное внутривенное болюсное введение. Препарат вводят подкожно в дозе 75 анти-Ха МЕ/кг каждые 12 часов (максимально 7500 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия для каждой из первых 2 подкожных инъекций, затем – по 75 анти-Ха МЕ/кг массы тела для оставшихся подкожных доз, т.е. при массе тела более 100 кг разовая доза не может превышать 7500 анти-Ха МЕ).

У пациентов, которым проводится ЧКВ, в случае если последняя подкожная инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 часов до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя подкожная инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 часов до раздувания баллонного катетера, следует произвести дополнительное внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 30 анти-Ха МЕ/кг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

У пациентов пожилого возраста без нарушения функции почек для всех показаний, за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения доз эноксапарина натрия не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) ≥15 и <30 мл/мин)

Применение эноксапарина натрия не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) ввиду отсутствия данных, кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≥15 и <30 мл/мин) доза эноксапарина натрия снижается в соответствии с представленными в таблицах 1 и 2 рекомендациями, так как у этих пациентов отмечается увеличение системной экспозиции (продолжительности действия) препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Таблица 1. Коррекция режима дозирования при применении в терапевтических дозах у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью

Обычный режим дозирования	**Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности**
100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки	100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки
150 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки	100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов моложе 75 лет	
Однократное внутривенное болюсное введение в дозе 3000 анти-Ха МЕ плюс подкожное введение 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела с последующим подкожным введением в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки (максимально 10000 анти-Ха МЕ для каждой из 2 первых подкожных инъекций)	Однократное внутривенное болюсное введение в дозе 3000 анти-Ха МЕ плюс подкожное введение 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела с последующим подкожным введением в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки (максимально 10000 анти-Ха МЕ для первой подкожной инъекции)
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов 75 лет и старше	
75 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки без начального внутривенного болюсного введения (максимально 7500 анти-Ха МЕ для каждой из 2 первых подкожных инъекций)	100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки без начального внутривенного болюсного введения (максимально 10000 анти-Ха МЕ для первой подкожной инъекции)

Таблица 2. Коррекция режима дозирования при применении с профилактической целью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью

Обычный режим дозирования	**Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности**
4000 анти-Ха МЕ подкожно 1 раз в сутки	2000 анти-Ха МЕ подкожно 1 раз в сутки
2000 анти-Ха МЕ подкожно 1 раз в сутки	2000 анти-Ха МЕ подкожно 1 раз в сутки

Рекомендуемая коррекция режима дозирования не применяется при гемодиализе.

Нарушения функции почек легкой (КК ≥50 и <80 мл/мин) и умеренной (КК ≥30 и <50 мл/мин) степени тяжести
Коррекции дозы не требуется, однако пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Пациенты с нарушениями функции печени
В связи с отсутствием клинических исследований препарат ЭНОКСИПАР следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия у детей от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Подкожно, за исключением особых случаев (см. подразделы «Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью ЧКВ» и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

«Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа»).
Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.
Подробное описание самостоятельного использования шприца изложено в разделе «Инструкция по самостоятельному выполнению инъекции препарата ЭНОКСИПАР» (см. раздел 6.6).

Препарат нельзя вводить внутримышечно!

Подкожное введение
Эноксапарин натрия вводят посредством глубокой подкожной инъекции.
Инъекции желательно выполнять в положении пациента лежа.
При использовании предварительно заполненных шприцев не следует выталкивать пузырьки воздуха из шприца перед инъекцией, чтобы избежать потери лекарственного средства. Если количество вводимого препарата необходимо скорректировать в зависимости от массы тела пациента, следует использовать предварительно заполненные градуированные шприцы, удалив излишки раствора перед инъекцией для достижения необходимого объема. Следует учитывать, что в некоторых случаях невозможно получить точную дозу из-за градуировочных делений на шприце, в этом случае объем должен быть округлен до ближайшего деления.
Инъекции следует проводить поочередно в левую и правую половину передней брюшной стенки.
Иглу необходимо вводить на всю длину, вертикально (не сбоку) в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции.
Не следует растирать место инъекции после введения препарата.

Внутривенное болюсное введение
Внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через венозный катетер. Эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в инфузионной системе следов других лекарственных препаратов и их взаимодействия с эноксапарином натрия, венозный катетер следует промывать достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы) до и после внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с 0,9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы (глюкозы).
Для проведения болюсного введения 3000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев большего объема удаляют лишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 0,3 мл (3000 анти-Ха МЕ).
Дозу 3000 анти-Ха МЕ можно вводить внутривенно.
Для проведения внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер можно использовать предварительно заполненные градуированные шприцы для подкожного введения препарата 0,4 мл (4000 анти-Ха МЕ), 0,6 мл (6000 анти-Ха МЕ), 0,8 мл (8000 анти-Ха МЕ) и 1,0 мл (10000 анти-Ха МЕ). Рекомендуется использовать градуированные шприцы 0,4 мл (4000 анти-Ха МЕ), так как это позволяет уменьшить количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы 0,2 мл (2000 анти-Ха МЕ) не используются, так как в них недостаточно препарата для болюсного введения 3000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия.
Для повышения точности дополнительного внутривенного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении ЧКВ рекомендуется развести препарат до концентрации 300 анти-Ха МЕ/мл. Разведение раствора рекомендуется проводить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

непосредственно перед введением. Не использовать шприцы без градуировки для получения раствора с концентрацией 300 анти-Ха МЕ/мл.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 300 анти-Ха МЕ/мл с помощью предварительно заполненного градуированного шприца 0,6 мл (6000 анти-Ха МЕ) рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (т.е. с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (глюкозы)). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекают и удаляют 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое градуированного шприца для подкожного введения 0,6 мл (6000 анти-Ха МЕ)) вводят в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивают. Для введения с помощью шприца извлекают необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле:

Объем разведенного раствора = масса тела пациента (кг) × 0,1

или с помощью данных, представленных в таблице 3.

Таблица 3. Объем разведенного раствора эноксапарина натрия с концентрацией 300 анти-Ха МЕ/мл для внутривенного введения

Масса тела пациента, кг	**Необходимая доза эноксапарина натрия (30 анти-Ха МЕ/кг), анти-Ха МЕ**	**Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 300 анти-Ха МЕ/мл**
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10
105	3150	10,5
110	3300	11
115	3450	11,5
120	3600	12
125	3750	12,5
130	3900	13
135	4050	13,5
140	4200	14
145	4350	14,5
150	4500	15

Переключение между эноксапарином натрия и пероральными антикоагулянтами

Переключение между эноксапарином натрия и антагонистами витамина К (АВК)

Для мониторирования эффекта АВК необходимо наблюдение врача и проведение лабораторных исследований (протромбиновое время, представленное как МНО).

Поскольку для развития максимального эффекта АВК требуется время, терапия эноксапарином натрия должна продолжаться в постоянной дозе так долго, как необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

для поддержания значений МНО (по данным двух последовательных определений) в желаемом терапевтическом диапазоне в зависимости от показаний.
Для пациентов, которые получают АВК, отмена АВК и введение первой дозы эноксапарина натрия должны проводиться после того, как МНО снизилось ниже границы терапевтического диапазона.

Переключение между эноксапарином натрия и пероральными антикоагулянтами прямого действия (ПОАК)
Отмена эноксапарина натрия и назначение ПОАК должны проводиться за 0–2 часа до момента очередного запланированного введения эноксапарина натрия в соответствии с инструкцией по применению пероральных антикоагулянтов.
Для пациентов, получающих ПОАК, введение первой дозы эноксапарина натрия и отмена ПОАК должны проводиться в момент времени, соответствующий очередному запланированному применению ПОАК.

Применение при спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции
В случае применения антикоагулянтной терапии во время проведения эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции необходимо проведение неврологического мониторирования вследствие риска развития нейроаксиальных гематом (см. раздел 4.4).

Применение эноксапарина натрия в профилактических дозах
Установка или удаление катетера должны проводиться спустя как минимум 12 часов после последней инъекции профилактической дозы эноксапарина натрия.
При использовании непрерывной техники необходимо соблюдать по меньшей мере 12-часовой интервал до удаления катетера.
У пациентов с КК ≥15 и <30 мл/мин следует рассмотреть вопрос об удвоении времени до момента пункции или введения/удаления катетера как минимум до 24 часов.
Предоперационное введение эноксапарина натрия за 2 часа до вмешательства в дозе 2000 анти-Ха МЕ несовместимо с проведением нейроаксиальной анестезии.

Применение эноксапарина натрия в терапевтических дозах
Установка или удаление катетера должны проводиться спустя как минимум 24 часа после последней инъекции терапевтической дозы эноксапарина натрия (см. раздел 4.3).
При использовании непрерывной техники необходимо соблюдать по меньшей мере 24-часовой интервал до удаления катетера.
У пациентов с КК ≥15 и <30 мл/мин следует рассмотреть вопрос об удвоении времени до момента пункции или введения/удаления катетера как минимум до 48 часов.
Пациентам, получающим эноксапарин натрия в дозах 75 анти-Ха МЕ/кг или 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки, не следует вводить вторую дозу препарата с целью увеличения интервала перед установкой или заменой катетера. Точно так же следует рассмотреть вопрос о возможности отсрочки введения следующей дозы препарата как минимум на 4 часа исходя из оценки соотношения польза/риск (риск развития тромбоза и кровотечений при проведении процедуры с учетом наличия у пациентов факторов риска). В эти временные точки все еще продолжает выявляться анти-Ха активность препарата, и отсрочки по времени не являются гарантией того, что развития нейроаксиальной гематомы удастся избежать.

4.3. Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- Гиперчувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения, включая недавно перенесенный геморрагический инсульт, острую язву желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечений, недавно перенесенные операции на головном и спинном мозге, офтальмологические операции, известное или предполагаемое наличие варикозного расширения вен пищевода, артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы, сосудистые аномалии спинного и головного мозга.
- Спинальная, эпидуральная или локорегионарная анестезия, если эноксапарин натрия применялся для лечения в предыдущие 24 часа.
- Иммуноопосредованная гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) (в анамнезе) в течение последних 100 дней или наличие в крови циркулирующих антитромбоцитарных антител.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Состояния, при которых имеется потенциальный риск развития кровотечения:
- нарушения гемостаза (в том числе гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда и др.), тяжелый васкулит;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- диабетическая или геморрагическая ретинопатия;
- тяжелый сахарный диабет;
- недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операция;
- проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная);
- недавние роды;
- эндокардит бактериальный (острый или подострый);
- перикардит или перикардиальный выпот;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- внутриматочная контрацепция;
- тяжелая травма (особенно центральной нервной системы), открытые раны на больших поверхностях;
- одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза;
- ГИТ без циркулирующих антител в анамнезе (более 100 дней).

Общие

Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, так как они различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха активности, единицам дозирования и режиму дозирования, с чем связаны различия в их фармакокинетике и биологической активности (антитромбиновая активность и взаимодействие с тромбоцитами). Поэтому требуется строго выполнять рекомендации по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

применению для каждого препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов.

Кровотечение

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении препарата ЭНОКСИПАР возможно развитие кровотечений любой локализации (см. раздел 4.8). При развитии кровотечения необходимо найти его источник и провести соответствующее лечение.
Эноксапарин натрия, как и другие антикоагулянты, следует применять с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения, таких как:

- нарушения гемостаза;
- язвенная болезнь в анамнезе;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- диабетическая ретинопатия;
- нейрохирургическое или офтальмологическое оперативное вмешательство;
- одновременное применение препаратов, влияющих на гемостаз (см. раздел 4.5).

Кровотечения у пациентов пожилого возраста

При применении препарата ЭНОКСИПАР в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста не отмечено увеличения риска развития кровотечений.
При применении препарата в терапевтических дозах у пациентов пожилого возраста (особенно в возрасте 80 лет и старше) существует повышенный риск развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием таких пациентов (см. разделы 4.2 и 5.2).

Одновременное применение других препаратов, влияющих на гемостаз

Применение препаратов, влияющих на гемостаз (салицилаты системного действия, в том числе ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая кеторолак, другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа)), рекомендуется отменить до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является необходимым. Если показано их одновременное применение с эноксапарином натрия, следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек существует повышенный риск развития кровотечения в результате увеличения системной экспозиции эноксапарина натрия.
У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≥15 и <30 мл/мин) отмечается значительное увеличение экспозиции эноксапарина натрия, поэтому рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и при терапевтическом применении препарата. Хотя проводить коррекцию дозы у пациентов с нарушениями функции почек легкой (КК ≥30 и <50 мл/мин) и умеренной степени тяжести (КК ≥50 и <80 мл/мин) не требуется, рекомендуется тщательный контроль за состоянием таких пациентов, и можно рассмотреть необходимость проведения биологического мониторинга с измерением анти-Ха активности (см. разделы 4.2 и 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0004)

Применение эноксапарина натрия не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) ввиду отсутствия данных, кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

Низкая масса тела

Отмечалось увеличение экспозиции эноксапарина натрия при его профилактическом применении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг, что может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного контроля за состоянием таких пациентов.

Пациенты с ожирением

Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий.
Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия в профилактических дозах у пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более) до конца не определены, и нет общего мнения по коррекции дозы. За этими пациентами следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий.

Контроль количества тромбоцитов в периферической крови

Риск развития антитело-опосредованной ГИТ существует и при применении других низкомолекулярных гепаринов, при этом этот риск выше у пациентов, перенесших операции на сердце, и у пациентов с онкологическими заболеваниями. Если развивается тромбоцитопения, то ее обычно выявляют между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови до начала лечения эноксапарином натрия и во время его применения. Следует определять количество тромбоцитов в крови при наличии симптомов, указывающих на ГИТ (новый эпизод артериальных и/или венозных тромбоэмболических осложнений, болезненное поражение кожи в месте инъекции, аллергическая или анафилактическая реакция при лечении). Пациент должен быть проинструктирован, что при возникновении указанных симптомов следует информировать лечащего врача.
При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другую антикоагулянтную терапию без применения гепаринов.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при применении эноксапарина натрия и одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии с развитием длительно существующего или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 4000 анти-Ха МЕ или ниже. Риск повышается при применении более высоких доз эноксапарина натрия, а также при использовании постоянных катетеров после операции или одновременном применении дополнительных препаратов, влияющих на гемостаз, таких как НПВП (см. раздел 4.5). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции или у пациентов, имеющих в анамнезе указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. раздел 5.2). Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия, однако точное время для достижения достаточного снижения антикоагулянтного эффекта у разных пациентов неизвестно. Следует дополнительно учитывать, что у пациентов с КК 15–30 мл/мин выведение эноксапарина натрия замедляется.
Если по назначению врача применяется антикоагулянтная терапия во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии или люмбальной пункции, необходимо постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боль в спине, нарушение сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При подозрении на симптомы, характерные для гематомы спинного мозга, необходимы срочная диагностика и лечение, включая, при необходимости, декомпрессию спинного мозга.

ГИТ

Применение эноксапарина натрия у пациентов, имеющих в анамнезе указания на наличие ГИТ в течение последних 100 дней или наличие циркулирующих антител, противопоказано (см. раздел 4.3). Циркулирующие антитела могут персистировать несколько лет.
Эноксапарин натрия следует применять с особой осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе (более 100 дней) ГИТ без циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в данной ситуации должно быть принято только после оценки соотношения польза/риск и при отсутствии альтернативной терапии, не содержащей гепарин.

Чрескожная коронарная ангиопластика

С целью минимизации риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой инструментальной манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, эти процедуры следует проводить в интервалах между введением препарата. Это необходимо для достижения гемостаза в месте введения катетера после проведения ЧКВ. При использовании закрывающего устройства интродьюсер бедренной артерии может быть удален немедленно. При применении мануальной (ручной) компрессии интродьюсер бедренной артерии следует удалить через 6 часов после последней внутривенной или подкожной инъекции эноксапарина натрия. Если лечение эноксапарином натрия продолжается, то следующую дозу следует вводить не ранее чем через 6–8 часов после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом введения интродьюсера, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Пациенты с механическими искусственными клапанами сердца

Применение эноксапарина натрия для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. Имеются отдельные сообщения о развитии тромбоза клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца на фоне терапии эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования. Ввиду недостаточности клинических данных и наличия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

других факторов тромбоза, включая основное заболевание, оценка таких сообщений затруднена.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца
Применение эноксапарина натрия для профилактики тромбообразования у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца при применении эноксапарина натрия в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки для уменьшения риска развития тромбозов и эмболий у 2 из 8 женщин образовались тромбы, которые приводили к блокированию клапанов сердца и к смерти матери и плода.
Имеются отдельные пострегистрационные сообщения о тромбозе клапанов сердца у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших лечение эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования.
Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца могут иметь повышенный риск развития тромбоза и эмболии.

Некроз кожи/кожный васкулит

Сообщалось о развитии некроза кожи и кожного васкулита при применении низкомолекулярных гепаринов. В случае развития некроза кожи/кожного васкулита применение препарата следует прекратить.

Острый инфекционный эндокардит

Применение гепарина не рекомендуется у пациентов с острым инфекционным эндокардитом вследствие риска развития геморрагического инсульта. В случае, если применение препарата считается абсолютно необходимым, решение следует принимать только после тщательной индивидуальной оценки соотношения пользы и риска.

Лабораторные тесты

В дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, эноксапарин натрия существенно не влияет на время кровотечения и показатели свертывания крови, а также на агрегацию тромбоцитов или связывание их с фибриногеном.
При повышении дозы может удлиняться активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активированное время свертывания крови. Увеличение АЧТВ и активированного времени свертывания крови не находится в прямой линейной зависимости от увеличения антикоагулянтной активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Гиперкалиемия

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, что приводит к развитию гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, принимающих лекарственные препараты, повышающие содержание калия (см. раздел 4.5). Следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, особенно у пациентов группы риска.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое применение эноксапарина натрия оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст более 75 лет;
- злокачественные новообразования;
- тромбозы и эмболии в анамнезе;
- ожирение;
- гормональная терапия;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Нарушение функции печени

Эноксапарин натрия следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени вследствие увеличения риска кровотечений. Коррекция дозы на основании мониторирования анти-Ха активности у пациентов с циррозом печени является ненадежной и не рекомендуется.
Данные по клиническому применению эноксапарина натрия при активном туберкулезе и лучевой терапии (недавно перенесенной) отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит более 1 ммоль (23 мг) натрия на 15000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Препараты, влияющие на гемостаз:

- салицилаты системного действия;
- ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие;
- НПВП, включая кеторолак;
- другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа).

Рекомендуется отменить до начала терапии эноксапарином натрия. При необходимости одновременного применения с эноксапарином натрия следует соблюдать осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Прочие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как:

- ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих антиагрегантное действие (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, показанные при остром коронарном синдроме, вследствие повышенного риска кровотечения;
- декстран с молекулярной массой 40 кДа;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- системные глюкокортикостероиды.

При одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, следует проводить клинический и лабораторный контроль.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во время беременности, нет. Поскольку отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин, а исследования на животных не всегда прогнозируют реакцию на введение эноксапарина натрия во время беременности у человека, применять его во время беременности следует только в исключительных случаях, когда имеется настоятельная необходимость в его применении, установленная врачом. Рекомендуется проведение контроля за состоянием пациенток на предмет появления признаков кровотечения или чрезмерной антикоагуляции, пациентки должны быть предупреждены о риске возникновения кровотечений.
Нет данных о повышенном риске развития кровотечений, тромбоцитопении или остеопороза у беременных женщин, за исключением случаев, отмеченных у пациенток с искусственными клапанами сердца (см. раздел 4.4).
При планировании эпидуральной анестезии рекомендуется перед ее проведением отменить эноксапарин натрия (см. раздел 4.4).

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли неизмененный эноксапарин натрия в грудное молоко. Всасывание эноксапарина натрия в желудочно-кишечном тракте новорожденного маловероятно. Препарат может применяться в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ЭНОКСИПАР не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Изучение нежелательных реакций эноксапарина натрия проводилось более чем у 15 000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, из них у 1776 пациентов – при профилактике венозных тромбозов и эмболий при общехирургических и ортопедических операциях, у 1169 пациентов – при профилактике венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, у 559 пациентов – при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, у 1578 пациентов – при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, у 10 176 пациентов – при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
Режим введения эноксапарина натрия отличался в зависимости от показаний. При профилактике венозных тромбозов и эмболий при общехирургических и ортопедических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

операциях или у пациентов, находящихся на постельном режиме, эноксапарин натрия вводился в дозе 4000 анти-Ха МЕ подкожно один раз в сутки. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее пациенты получали эноксапарин натрия из расчета 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно каждые 12 часов или 150 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно один раз в сутки. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно каждые 12 часов, а в случае инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST проводилось внутривенное болюсное введение 3000 анти-Ха МЕ с последующим введением препарата в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела подкожно каждые 12 часов.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны сосудов

Кровотечения
В клинических исследованиях кровотечения были наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями. К ним относились большие кровотечения, наблюдавшиеся у 4,2% пациентов (кровотечение считалось большим, если оно сопровождалось снижением содержания гемоглобина на 2 г/л и более, требовало переливания 2 или более доз компонентов крови, а также если оно было забрюшинным или внутричерепным).
Некоторые из этих случаев были летальными.
Как и при применении других антикоагулянтов, при применении эноксапарина натрия возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии факторов риска, способствующих развитию кровотечения, при проведении инвазивных процедур или применении препаратов, нарушающих гемостаз (см. разделы 4.4 и 4.5).
При описании кровотечений ниже знак «*» означает указание на следующие виды кровотечений: гематома, экхимоз (кроме развившихся в месте инъекции), раневая гематома, гематурия, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение.
Очень часто – кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.
Часто – кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
Нечасто – забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния у пациентов при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.
Редко – забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз
Очень часто – тромбоцитоз (количество тромбоцитов в периферической крови более 400×10^9/л) при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.
Часто – тромбоцитоз при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.
Нечасто – тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.
Очень редко – аутоиммунная тромбоцитопения при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Другие клинически значимые нежелательные реакции независимо от показаний

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы по системно-органным классам, даны с указанием определенной выше частоты возникновения и в порядке уменьшения их тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Часто – кровотечение, тромбоцитопения, тромбоцитоз.
Редко – случаи развития аутоиммунной тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся развитием инфаркта органов или ишемии конечностей (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы
Часто – аллергические реакции.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Очень часто – повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом повышение активности трансаминаз, более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Часто – крапивница, кожный зуд, эритема.
Нечасто – буллезный дерматит.

Общие нарушения и реакции в месте введения
Часто – гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции, отек в месте инъекции, кровотечение, реакции повышенной чувствительности, воспаление, образование уплотнений в месте инъекции.
Нечасто – раздражение в месте инъекции, некроз кожи в месте инъекции.

Данные, полученные в пострегистрационном периоде

Следующие нежелательные реакции отмечались при пострегистрационном применении препарата. Об этих побочных реакциях имелись спонтанные сообщения.

Нарушения со стороны крови или лимфатической системы
Часто – геморрагическая анемия.
Редко – эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы
Редко – анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.

Нарушения со стороны нервной системы
Часто – головная боль.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны сосудов
Редко – при применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции отмечались случаи развития спинальной гематомы (или нейроаксиальной гематомы). Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Нечасто – гепатоцеллюлярное поражение печени.
Редко – холестатическое поражение печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Редко – алопеция; в месте инъекции может развиться кожный васкулит, некроз кожи, которым обычно предшествует появление пурпуры или эритематозных папул (инфильтрированных и болезненных). В этих случаях терапию препаратом следует прекратить.
Возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов в месте инъекции препарата, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани
Редко – остеопороз при длительной терапии (более 3 месяцев).

Лабораторные и инструментальные данные
Редко – гиперкалиемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Случайная передозировка эноксапарином натрия (при внутривенном, подкожном или экстракорпоральном применении) может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Лечение

Антикоагулянтные эффекты можно в основном нейтрализовать путем медленного внутривенного введения протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного эноксапарина натрия. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтную активность 100 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия, если эноксапарин натрия вводился не более чем за 8 часов до введения протамина сульфата. 0,5 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 100 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия, если с момента введения последнего прошло более 8 часов или при необходимости введения второй дозы протамина сульфата. Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 часов и более, введение протамина сульфата не требуется. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата анти-Ха активность эноксапарина натрия полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина
Код АТХ: B01AB05

Эноксапарин натрия – низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон (Да): менее 2000 Да – <20%, от 2000 до 8000 Да – >68%, более 8000 Да – <18%. Эноксапарин натрия получают с помощью щелочной деполимеризации бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Его структура характеризуется невосстанавливающимся фрагментом 2-О-сульфо-4-енпиразиносуроновой кислоты и восстанавливающимся фрагментом 2-N,6-О-дисульфо-D-глюкопиранозида. Структура эноксапарина натрия содержит около 20% (в пределах от 15% до 25%) 1,6-ангидропроизводного в восстанавливающемся фрагменте полисахаридной цепи.

Механизм действия

В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мг) и низкой анти-IIа или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мг). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (АТ-III), обеспечивая антикоагулянтную активность у людей. Кроме анти-Ха/IIа активности также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает АТ-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания, таких как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.
При применении его в профилактических дозах он незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе клинического исследования I фазы с участием здоровых добровольцев проведено изучение сравнительной фармакодинамики (фармакодинамической эквивалентности), безопасности и переносимости препаратов ЭНОКСИПАР и Клексан®. В исследовании

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

подтверждена фармакодинамическая эквивалентность препаратов и биоподобие по анти-Ха- и анти-IIа-факторной активности при однократном подкожном и внутривенном болюсном введении. Серьезных нежелательных явлений у добровольцев популяции безопасности в ходе данного исследования не зарегистрировано.
После подкожного введения препаратов ЭНОКСИПАР и Клексан® с одинаковой частотой регистрировали развитие анемии, лимфопении, тромбоцитопении, гипертензии, а также регистрировали наличие оксолатов в моче, повышение уровня ЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы. После внутривенного введения препаратов ЭНОКСИПАР и Клексан® с одинаковой частотой регистрировали развитие анемии, лимфопении, тромбоцитопении, головокружение, боль в области сосуда. Случаев тромбоцитопении, связанной с формированием антитромбоцитарных антител против PF-4-зависимого антигена тромбоцитов, не зарегистрировано. Значения антитромбоцитарных антител против PF-4-зависимого антигена тромбоцитов у всех добровольцев были в пределах нормы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность эноксапарина натрия при подкожном введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100%.
Средняя максимальная анти-Ха активность в плазме крови отмечается через 3–5 часов после подкожного введения и достигает приблизительно 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после однократного подкожного введения препарата в дозах 2000 анти-Ха МЕ, 4000 анти-Ха МЕ, 100 анти-Ха МЕ/кг и 150 анти-Ха МЕ/кг.
Внутривенное болюсное введение препарата в дозе 3000 анти-Ха МЕ, сопровождающееся незамедлительным подкожным введением препарата в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг каждые 12 часов, обеспечивает начальную максимальную анти-Ха активность на уровне 1,16 МЕ/мл (n=16), средняя экспозиция препарата в крови составляет приблизительно 88% от равновесного состояния, которое достигается на второй день терапии.
Фармакокинетика эноксапарина в указанных режимах дозирования носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторного подкожного введения 4000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия один раз в сутки и подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 150 анти-Ха МЕ/кг массы тела один раз в сутки у здоровых добровольцев равновесная концентрация достигается ко 2-му дню, причем площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в среднем на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных подкожных введений эноксапарина натрия в суточной дозе 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки равновесная концентрация достигается через 3–4 дня, причем AUC в среднем на 65% выше, чем после однократного введения, и средние значения максимальных концентраций составляют 1,2 и 0,52 МЕ/мл соответственно.
Анти-IIа активность в плазме крови примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIа активность наблюдается примерно через 3–4 часа после подкожного введения и достигает 0,13 и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 100 анти-Ха МЕ/кг массы тела при двукратном введении и 150 анти-Ха МЕ/кг массы тела при однократном введении соответственно.

Распределение

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Элиминация

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После внутривенного введения в течение 6 часов в дозе 150 анти-Ха МЕ/кг массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме крови составляет 0,74 л/ч.
Выведение препарата носит монофазный характер с периодами полувыведения ($T_{1/2}$) около 5 часов после однократного подкожного введения и около 7 часов после многократного введения препарата.
Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью.
Выведение почками активных фрагментов препарата составляет приблизительно 10% от введенной дозы, и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет приблизительно 40% от введенной дозы.

Лица пожилого возраста (старше 75 лет)

Фармакокинетический профиль эноксапарина натрия не различается у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов при нормальной функции почек. Однако в результате снижения функции почек с возрастом может наблюдаться замедление выведения эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста.

Печеночная недостаточность

В исследовании с участием пациентов с поздними стадиями цирроза печени, получавших эноксапарин натрия в дозе 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки, снижение максимальной анти-Ха активности было связано с увеличением степени тяжести нарушений функции печени (с оценкой по шкале Чайлд–Пью). Это снижение главным образом было обусловлено снижением уровня АТ-III, вторичным по отношению к снижению синтеза АТ-III у пациентов с нарушением функции печени.

Почечная недостаточность

Отмечено уменьшение клиренса эноксапарина натрия у пациентов с нарушением функции почек. После повторного подкожного введения 4000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия один раз в сутки происходит увеличение анти-Ха активности, представленной AUC, у пациентов с нарушениями функции почек легкой (КК ≥50 и <80 мл/мин) и умеренной (КК ≥30 и <50 мл/мин) степени тяжести. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) AUC в состоянии равновесия в среднем на 65% выше при повторном подкожном введении 4000 анти-Ха МЕ препарата один раз в сутки.

Гемодиализ

Фармакокинетика эноксапарина натрия сопоставима с показателями в контрольной популяции после однократных внутривенных введений доз 25 анти-Ха МЕ/кг, 50 анти-Ха МЕ/кг или 100 анти-Ха/кг, однако AUC была в 2 раза больше, чем в контрольной популяции.

Масса тела

После повторных подкожных введений в дозе 150 анти-Ха МЕ/кг один раз в сутки средняя AUC анти-Ха активности в состоянии равновесия незначительно выше у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

избыточной массой тела (ИМТ 30–48 кг/м^2) по сравнению с пациентами со средней массой тела, в то время как максимальная анти-Ха активность в плазме крови не увеличивается. У пациентов с избыточной массой тела при подкожном введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела пациента, то после однократного подкожного введения 4000 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия анти-Ха активность будет на 52% выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% выше у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с пациентами со средней массой тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Подкожное введение

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Внутривенное болюсное введение (только для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST)

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (см. раздел 4.2).

Внутривенные болюсные инъекции (только как однократная внутривенная болюсная инъекция для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q)

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (см. раздел 4.2).

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,2 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовый шприц с градуировкой из нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл, закрытый поршнем-пробкой из бромбутилового эластомера с навинчивающимся штоком из полипропилена, с наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой пластиковым колпачком с эластомерным вкладышем из полиизопрена.
На шприц наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

По 2 шприца помещают в немаркированную контурную ячейковую упаковку из ПВХ/бумаги.
По 5 контурных ячейковых упаковок со шприцами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного или импортного.

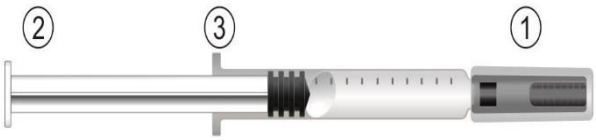
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Перед введением препарата необходимо оценить его внешний вид.

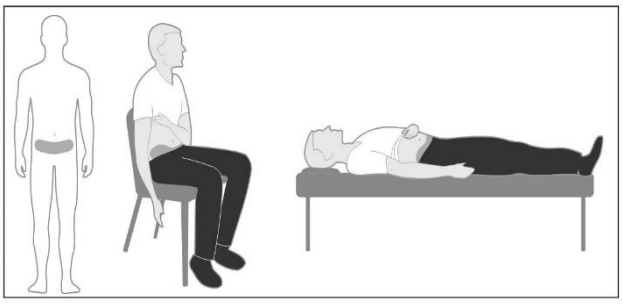
Инструкция по самостоятельному выполнению инъекции препарата ЭНОКСИПАР

Устройство шприца
Стеклянный шприц с градуировкой и наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком.

1. Предохранитель иглы.
2. Поршень.
3. Держатель.

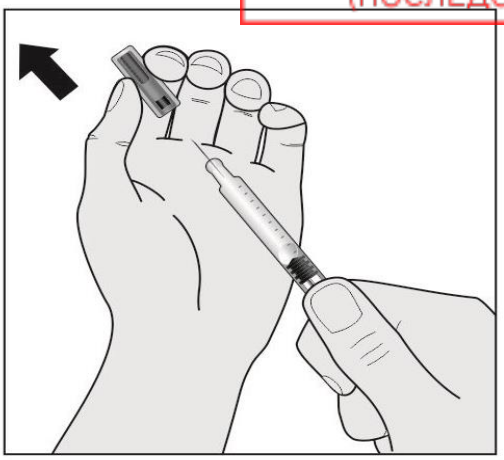


Подготовка к инъекции и техника подкожного введения
1. Тщательно вымойте руки водой с мылом и высушите полотенцем.
2. Извлеките шприц с препаратом из упаковки и убедитесь, что:
   – срок годности препарата не истек;
   – шприц не был вскрыт и не был поврежден.
3. Примите положение сидя или лежа.
   Предпочтительно вводить препарат поочередно в правую и левую стороны передней брюшной стенки, исключая область примерно 5 см вокруг пупка. Это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции.



4. Обработайте место инъекции тампоном, смоченным спиртом.
5. Снимите колпачок. Не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта иглы с любыми поверхностями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

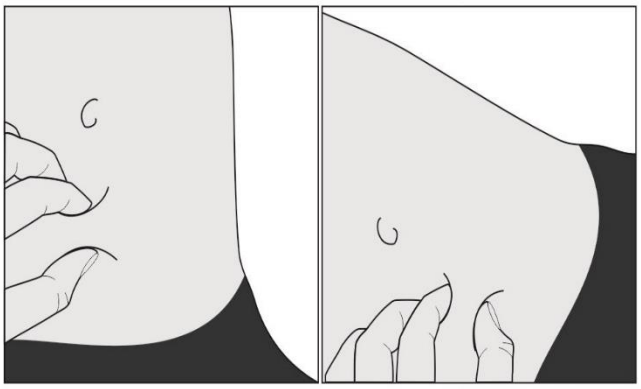


Если объем раствора в шприце с градуировкой больше, чем необходимо для инъекции, Вы должны удалить избыток раствора перед проведением инъекции:

- держите шприц иглой вниз; осторожно надавливайте на шток поршня до тех пор, пока уплотнитель (нижняя часть поршня) не окажется на линии объема, назначенного врачом;
- излишки раствора следует утилизировать;
- теперь шприц готов к использованию.

Вы можете заметить пузырьки воздуха в шприце. Не пытайтесь удалить пузырьки воздуха перед инъекцией – это может привести к потере части препарата.

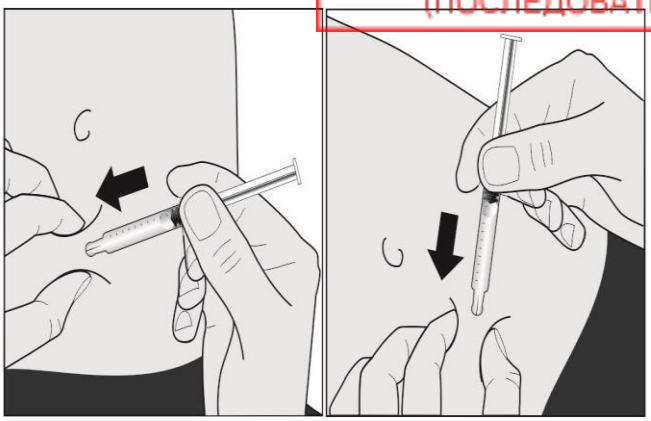
6. Аккуратно зажмите кожу для формирования складки. Кожную складку необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения препарата.



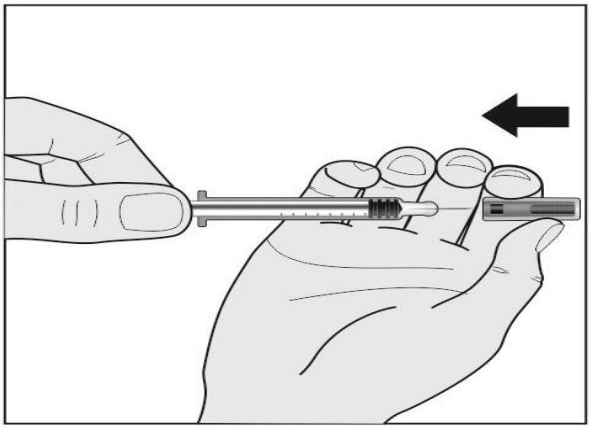
7. Держите шприц крепко. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в зажатую складку кожи.
8. Введите все содержимое шприца нажатием на шток поршня. Затем аккуратно удалите иглу и прижмите место инъекции тампоном, смоченным спиртом.

   Не следует растирать место введения препарата после инъекции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)



9. После использования препарата колпачок следует надеть на иглу. Утилизируйте использованный шприц в соответствии с обычной процедурой утилизации медицинских отходов.



При применении препарата строго придерживайтесь рекомендаций, представленных в данной инструкции, а также указаний врача. При возникновении вопросов обратитесь к врачу.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13791
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЭНОКСИПАР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: http://eec.eaeunion.org/.