

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФЛЕНОКС®

Торговое название препарата: Фленокс®

Действующее вещество (ХПН): эноксапарин натрия

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора содержит:

10000 анти-Ха МЕ, что эквивалентно 100 мг эноксапарина натрия;

4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 40 мг;

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

8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 80 мг;

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Кровь и система кроветворения. Антитромботические средства. Гепарина группа. Эноксапарин натрия.

Код АТХ: B01AB05

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Эноксапарин – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), дальтон, в котором антитромботическая и антикоагулянтная активности стандартного гепарина не связаны между собой. Действующее вещество представлено в виде натриевой соли.

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

Кроме анти-Ха/Па активности были выявлены дополнительные антитромботические и противовоспалительные свойства эноксапарина у здоровых добровольцев и у пациентов, а также в экспериментальных моделях в рамках доклинических исследований. К ним относятся АТ-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания крови, таких как фактор VIIa, индуцирование эндогенного высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), а также уменьшение высвобождения фактора фон Виллебранда (vWF) из сосудистого эндотелия в циркуляторное русло. Эти факторы вносят свой вклад в общий антитромботический эффект эноксапарина натрия.

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

При применении лечебных доз препарата аЧТВ может быть пролонгировано и в 1,5-2,2 раза превышать контрольное время максимальной активности.

Клиническая эффективность и безопасность.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами.

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

В двойном слепом исследовании длительной профилактики после оперативного вмешательства по поводу протезирования тазобедренного сустава 179 пациентов без каких-либо венозных тромбоэмболических осложнений, первоначально получавших во

время стационарного лечения эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно (п/к) были рандомизированы для получения выписки из стационара или эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) (n = 90) один раз в сутки подкожно, или плацебо (n = 89) в течение 3 недель. Частота возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) на фоне длительной профилактики была статистически значительно ниже в группе применения эноксапарина натрия по сравнению с таковой в группе плацебо; при этом не было зарегистрировано ни одного случая тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Случаев возникновения обширных кровотечений не наблюдалось.

Данные по эффективности представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатель	Эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки подкожно, n (%)	Плацебо один раз в сутки подкожно, n (%)
Все пациенты, получавшие исследуемое лечение с целью длительной профилактики	90 (100)	89 (100)
Общее количество случаев ВТЭ (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Общее количество случаев ТГВ (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Количество ТГВ проксимальной локализации (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

* Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,008

[#] Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,537

В другом двойном слепом исследовании 262 пациента без каких-либо венозных тромбозов, которым выполняли оперативное вмешательство по поводу протезирования тазобедренного сустава и которые первоначально получали во время стационарного лечения эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно, были рандомизированы для получения после выписки из стационара или эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) (n = 131) один раз в сутки подкожно, или плацебо (n = 131) в течение 3 недель. Соответственно результатам первого исследования, частота ВТЭ на фоне длительной профилактики была статистически значимо ниже в группе применения эноксапарин натрия по сравнению с плацебо как по показателю общего количества ВТЭ (эноксапарин натрия – 21 [16 %] по сравнению с плацебо – 45 [34,4 %]; p = 0,001), так и по показателю количества проксимального ТГВ (эноксапарин натрия – 8 [6,1 %] по сравнению с плацебо – 28 [21,4 %]; p = <0,001). Не наблюдалось никаких отличий по частоте развития обширных кровотечений между группами применения эноксапарина натрия и плацебо.

Продолжительная профилактика ТГВ после оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний.

В двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивались по безопасности и эффективности 4-недельный и 1-недельный режимы профилактического применения эноксапарина натрия 332 пациентам, которым выполняли плановые оперативные вмешательства по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости или таза. Пациенты получали эноксапарин натрия (4000 МЕ (40 мг) подкожно) ежедневно в течение 6–10 дней, после чего были рандомизированы для получения или эноксапарина натрия, или плацебо еще в течение 21 суток. В промежутке между 25-м и 31-м днями или раньше, если возникали симптомы ВТЭ, выполнялась двусторонняя венография. Наблюдение за пациентами производилось в течение 3 месяцев. Профилактическое применение эноксапарина натрия в течение 4 недель после оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости или таза статистически значимо снижало частоту подтвержденных результатами венографии тромбозов по

сравнению с профилактическим применением эноксапарина натрия в течение 1 недели. Частота ВТЭ в конце двойной слепой фазы составляла 12,0 % (n = 20) в группе плацебо и 4,8 % (n = 8) в группе эноксапарина натрия; $p = 0,02$. Эта разница сохранялась в течение 3 месяцев [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), $p = 0,01$]. Не было выявлено никаких различий между группами по частоте кровотечений или других осложнений в течение двойного слепого периода и последующего наблюдения.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями, ожидаемыми в связи с ограничением подвижности.

В двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах эноксапарин натрия в дозе 2000 МЕ (20 мг) или 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки подкожно сравнивался с плацебо в рамках профилактики ТГВ у терапевтических пациентов с очень ограниченной подвижностью (которая определяется дистанцией < 10 метров в пределах ≤ 3 дней) в связи с острым заболеванием. В этом исследовании принимали участие пациенты с сердечной недостаточностью (функциональный класс III или IV по NYHA), острой дыхательной недостаточностью или осложненной хронической дыхательной недостаточностью, или острой инфекцией, или острым ревматическим заболеванием при наличии по крайней мере одного фактора риска ВТЭ (возраст ≥ 75 лет, варикозное расширение вен, гормональная терапия, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность).

В общей сложности в исследование было включено 1102 пациента, а исследуемое лечение получали 1073 пациента. Лечение длилось в течение 6–14 дней (медиана продолжительности составляла 7 дней). При применении в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки подкожно эноксапарин натрия статистически значительно снижал частоту возникновения ВТЭ по сравнению с плацебо. Данные по эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатель	Еноксапарин натрия 2000 МО (20 мг) один раз в сутки подкожно, n (%)	Еноксапарин натрия 4000 МО (40 мг) один раз в сутки подкожно, n (%)	Плацебо n (%)
Все терапевтические пациенты, получавшие исследуемое профилактическое лечение на фоне острого заболевания	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Общее количество ВТЭ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Общее количество ТГВ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Количество проксимального ТГВ (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ВТЭ – венозные тромбоэмболические события, включающие случаи ТГВ, ТЭЛА и смерти, которая была расценена как обусловленная тромбоэмболическим явлением.

* Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,0002

Примерно через 3 месяца после того, как пациенты были включены в исследование, частота возникновения ВТЭ в группе использования эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) оставалась статистически значительно ниже по сравнению с группой плацебо.

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

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

В многоцентровом исследовании в параллельных группах 900 пациентов с острым ТГВ

нижних конечностей, с ТЭЛА или без неё, были рандомизированы для стационарного лечения либо эноксапарином натрия в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки подкожно; либо эноксапарином натрия в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов подкожно; либо гепарином в виде внутривенного болюса (5000 МЕ) с последующим непрерывным инфузионным введением (для достижения АЧТВ от 55 до 85 секунд). В целом в исследование было рандомизировано 900 пациентов, все они получали исследуемое лечение. Все пациенты также получали варфарин натрия (доза корректировалась в соответствии с показателями протромбинового времени с целью достижения значения МНО от 2,0 до 3,0); лечение которым начиналось в течение 72 часов после начала применения эноксапарина натрия или стандартной терапии гепарином и продолжалось в течение 90 дней. Эноксапарин натрия или стандартная терапия гепарином назначались в течение как минимум 5 дней и до достижения целевого МНО на фоне применения варфарина натрия. Обе схемы применения эноксапарина натрия были эквивалентны стандартной терапии гепарином по снижению риска рецидивирующих венозных тромбозов (ТГВ и/или ТЭЛА). Данные об эффективности представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатель	Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки подкожно, n (%)	Эноксапарин натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки подкожно, n (%)	Гепарин внутривенное введение с коррекцией дозы в зависимости от уровня АЧТВ, n (%)
Всё пациенты с ТГВ з ТЭЛА или без нее, которые получали исследуемое лечение	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Общее количество ВТЭ (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Количество только ТГВ (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Количество проксимального ТГВ (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Количество ТЭЛА (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ВТЭ — венозная тромбоэмболия (ТГВ и/или ТЭЛА).

*95 % доверительные интервалы для разницы между группами лечения по общей частоте ВТЭ составили:

- для эноксапарина натрия один раз в сутки по сравнению с гепарином — от -3,0 до 3,5.
- для эноксапарина натрия каждые 12 часов по сравнению с гепарином — от -4,2 до 1,7.

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

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST.

В масштабном многоцентровом исследовании 3171 пациент, включённый в исследование в острой фазе нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, был рандомизирован для получения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (100–325 мг один раз в сутки) либо эноксапарина натрия в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов, либо нефракционированного гепарина (НФГ) внутривенно с коррекцией дозы в зависимости от уровня АЧТВ. Пациенты получали стационарное лечение в течение минимум 2 дней и максимум 8 дней до клинической стабилизации, проведения процедур

реваскуляризации или выписки из стационара. За пациентами осуществлялось наблюдение в течение 30 дней. По сравнению с гепарином эноксапарин натрия статистически значимо снижал совокупную частоту возникновения стенокардии, инфаркта миокарда и смерти с 19,8 % до 16,6 % (относительное снижение риска составило 16,2 %) на 14-й день. Это снижение совокупной частоты сохранялось и через 30 дней (с 23,3 % до 19,8 %; относительное снижение риска составило 15 %).

Статистически значимых различий в частоте развития крупных кровотечений не наблюдалось, хотя кровоизлияния в месте подкожной инъекции возникали чаще.

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

В масштабном многоцентровом клиническом исследовании 20 479 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST после того, как они получили фибринолитическую терапию, были рандомизированы на группы для получения или эноксапарина в виде болюсной внутривенной инъекции 3000 МЕ (30 мг), следом за которой подкожно вводили дозу 100 МЕ/кг (1 мг/кг), потом проводились подкожные инъекции по 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов, или нефракционированного гепарина (НФГ) в течение 48 часов с коррекцией дозы в зависимости от уровня АЧТВ. Все пациенты также получали ацетилсалициловую кислоту на протяжении не менее 30 дней. Схема дозирования эноксапарина натрия корректировалась для пациентов с тяжёлым нарушением функции почек и для пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). Подкожные инъекции эноксапарина натрия применялись до выписки пациента из стационара или в течение максимум 8 дней (в зависимости от того, что наступало раньше).

4716 пациентам выполнили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с проведением антитромботической поддержки исследуемыми препаратами в условиях слепого режима.

Таким образом, пациентам, получавшим эноксапарин натрия, ЧКВ проводилось на фоне терапии эноксапарином натрия (без перехода на препарат сравнения) с использованием схемы, изученной в ранее проведённых исследованиях, то есть без дополнительного введения эноксапарина натрия, если последнее подкожное введение препарата было выполнено менее чем за 8 часов до надувания баллона, и с применением внутривенного болюса эноксапарина натрия в дозе 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг), если последнее подкожное введение препарата было выполнено более чем за 8 часов до надувания баллона.

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

Преимущества лечения эноксапарином натрия, очевидные по целому ряду показателей эффективности, проявлялись уже через 48 часов, когда наблюдалось относительное снижение риска повторного инфаркта миокарда на 35 % по сравнению с лечением НФГ ($p < 0,001$).

Положительное влияние лечения эноксапарином натрия на первичную конечную точку было сходным во всех ключевых подгруппах, включая подгруппы по возрасту, полу, локализации инфаркта, анамнезу сахарного диабета, анамнезу перенесённого ранее инфаркта миокарда, типу назначенного фибринолитического препарата и времени до начала лечения исследуемым препаратом.

Наблюдались статистически значимые преимущества лечения эноксапарином натрия по сравнению с НФГ у пациентов, перенёсших ЧКВ в течение 30 дней после рандомизации (относительное снижение риска на 23%), а также у пациентов, получавших медикаментозное лечение (относительное снижение риска на 15%, $p=0,27$ для взаимодействия).

Частота событий комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или внутричерепное кровоизлияние (показатель совокупной клинической пользы), через 30 дней была статистически значимо ниже ($p < 0,0001$) в

группе применения эноксапарина натрия (10,1 %) по сравнению с группой применения НФГ (12,2 %), что соответствует относительному снижению риска на 17 % в пользу лечения эноксапарином натрия.

Частота возникновения массивных кровотечений через 30 дней была достоверно выше ($p < 0,0001$) в группе эноксапарина (2,1 %) по сравнению с группой гепарина (1,4 %). Частота желудочно-кишечных кровотечений была выше в группе эноксапарина (0,5 %), чем в группе гепарина (0,1%), в то время как частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах была одинаковой (0,8% в случае эноксапарина по сравнению с 0,7% в случае гепарина).

Положительный эффект от лечения эноксапарином натрия на первичную конечную точку, наблюдавшийся в течение первых 30 дней, сохранялся на протяжении 12-месячного последующего периода наблюдения.

Нарушения функции печени.

Согласно опубликованным данным, применение эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) у пациентов с циррозом печени (классы В–С по классификации Чайлд–Пью) является безопасным и эффективным для профилактики тромбоза воротной вены. При этом следует отметить, что опубликованные исследования могут иметь определённые ограничения. Необходимо соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушением функции печени, поскольку у них выше риск развития кровотечений (см. раздел «Особые указания»), и на данный момент не проводилось формальных исследований по определению дозировки препарата у пациентов с циррозом печени (класс А, В или С по классификации Чайлд–Пью).

Фармакокинетика

Общие характеристики.

Фармакокинетические показатели эноксапарина натрия исследовались преимущественно с учетом динамики анти-Ха активности в плазме крови, а также по влиянию на анти-Па активность в рекомендуемом диапазоне доз после однократного и многократного подкожного введения и после однократного внутривенного введения. Количественное определение фармакокинетической анти-Ха и анти-Па активности выполнялось с помощью валидированных амидолитических методов.

Всасывание.

Абсолютная биодоступность эноксапарина натрия после подкожной инъекции по результатам оценки анти-Ха активности приближается к 100 %.

Могут использоваться различные дозы, лекарственные формы и схемы введения препарата.

Средний максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови наблюдается в течение 3–5 часов после подкожной инъекции и достигает приблизительно 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 МЕ анти-Ха активности на 1 мл после однократного подкожного введения препарата в дозах 2000 МЕ, 4000 МЕ, 100 МЕ/кг и 150 МЕ/кг (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг и 1,5 мг/кг) соответственно.

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

После многократного подкожного введения здоровым добровольцам 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МЕ) один раз в сутки равновесное состояние было достигнуто на 2 день, при этом средняя активность эноксапарина была почти на 15% выше, чем та, что наблюдалась при одноразовом введении. Стабильные уровни активности эноксапарина довольно прогнозируемы при введении одноразовых доз. После повторного подкожного введения 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки равновесное состояние было достигнуто в

период между 3-им и 4-ым днем, при этом средняя AUC была на 65 % выше, чем наблюдавшаяся при однократном введении, а максимальная и минимальная анти-Ха активность составляла 1,2 и 0,52 анти-ХаМЕ/мл соответственно.

Объем инъекции и концентрация дозы в пределах диапазона 100–200 мг/мл не влияли на фармакокинетические показатели у здоровых добровольцев.

В рекомендованном диапазоне доз фармакокинетика эноксапарина натрия является линейной.

Внутри- и межиндивидуальная вариабельность низкая. После многократного подкожного введения препарата кумуляции не наблюдается.

Анти-Ха активность в плазме после подкожного введения почти в 10 раз ниже, чем анти-Па активность. Средняя максимальная анти-Ха активность наблюдается приблизительно через 3–4 часа после подкожной инъекции, достигая 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после многократного введения дозы 1 мг/кг (100 анти-ХаМЕ/кг) два раза в сутки и 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки соответственно.

Распределение.

Объем распределения эноксапариннатрия по анти-Ха активности составляет приблизительно 4,3 л и почти отвечает объему циркулирующей крови.

Метаболизм.

Метаболизм эноксапарина происходит преимущественно в печени (путем десульфатизации и/или деполимеризации) с образованием соединений с меньшей молекулярной массой и значительно низкой биологической активностью.

Выведение.

Эноксапарин натрия является лекарственным средством с низким клиренсом, средний клиренс анти-Ха активности из плазмы крови составляет 0,74 л/ч после 6-часовой инфузии в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг).

Элиминация эноксапарина–монофазная, при этом период полувыведения составляет приблизительно 5 часов после однократного подкожного введения и почти 7 часов при введении повторных доз.

Почечный клиренс веществ активных фрагментов составляет приблизительно 10 % введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных метаболитов – 40 % дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. По результатам популяционного фармакокинетического анализа профиль кинетики эноксапарина натрия у пожилых пациентов не отличается от такового у более молодых пациентов при условии сохранённой функции почек. Тем не менее, учитывая, что функция почек может снижаться с возрастом, у пожилых пациентов могут наблюдаться более низкие уровни элиминации эноксапарина натрия (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени. В исследовании с участием пациентов с выраженным циррозом печени, получавших эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, снижение максимального уровня анти-Ха активности ассоциировалось с увеличением степени тяжести печёночной недостаточности (оцененной по классификации Чайлд–Пью). Это снижение объяснялось главным образом снижением уровня антитромбина III (АТ-III), что являлось следствием уменьшения его синтеза у пациентов с нарушением функции печени.

Нарушение функции почек. Наблюдалась линейная зависимость между клиренсом анти-Ха активности из плазмы крови и клиренсом креатинина в состоянии равновесия, что свидетельствует о снижении клиренса эноксапарина натрия у пациентов с нарушенной функцией почек.

Экспозиция анти-Ха активности, выраженная через показатель AUC (площадь под кривой «концентрация/время»), умеренно увеличивалась при лёгкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) и умеренной (30–50 мл/мин) почечной недостаточности после многократного

подкожного введения препарата в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки. У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) средний уровень AUC в равновесном состоянии значительно возрос — в среднем на 65 % после многократного подкожного введения препарата в дозе 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Гемодиализ. Фармакокинетика эноксапарина натрия при гемодиализе была сходной с таковой в контрольной группе после однократного внутривенного введения препарата в дозах 25, 50 или 100 МЕ/кг (0,25; 0,50 или 1,0 мг/кг), однако уровень AUC при этом был в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой.

Масса тела. После многократного подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки средний уровень AUC анти-Ха активности в равновесном состоянии был умеренно выше у здоровых добровольцев с ожирением (ИМТ 30–48 кг/м²) по сравнению с контрольной группой без ожирения, при этом максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови не увеличивался. У лиц с ожирением после подкожного введения препарата наблюдался более низкий клиренс после корректировки на массу тела. При применении препарата без учёта массы тела было установлено, что после однократного подкожного введения в дозе 4000 МЕ (40 мг) экспозиция анти-Ха активности была на 52 % выше у женщин с низкой массой тела (<45 кг) и на 27 % выше у мужчин с низкой массой тела (<57 кг) по сравнению с контрольными лицами с нормальной массой тела (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетические взаимодействия.

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

Доклинические данные по безопасности.

Помимо антикоагулянтного эффекта, при применении эноксапарина натрия в дозе до 15 мг/кг/сутки в 13-недельных исследованиях токсичности при подкожном введении крысам и собакам, а также в дозе до 10 мг/кг/сутки в 26-недельных исследованиях токсичности при подкожном и внутривенном введении крысам и обезьянам, не было выявлено признаков нежелательного воздействия. Эноксапарин натрия не проявлял мутагенной активности в исследованиях *in vitro*, включая тест Эймса, анализ прямых мутаций в клетках лимфомы мышей, а также не проявлял кластогенной активности по результатам анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека *in vitro* и в костном мозге крыс *in vivo*.

Исследования на беременных самках крыс и кроликов при подкожном введении эноксапарина в дозах до 30 мг/кг/сутки не выявили признаков тератогенного действия или фетотоксичности.

Было показано, что эноксапарин натрия не оказывает влияния на фертильность или репродуктивную функцию самцов и самок крыс при подкожном введении в дозах до 20 мг/кг/сутки.

Показания к применению

Препарат показан для использования взрослым для:

- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с умеренным и высоким риском, особенно у пациентов, подлежащих ортопедическим или общехирургическим оперативным вмешательствам, в том числе оперативным вмешательствам по поводу онкологических заболеваний.
- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями, такими как:
 - острая сердечная недостаточность;
 - дыхательная недостаточность;
 - тяжёлые инфекции или ревматические заболевания;
 - снижение подвижности при повышенном риске венозной тромбоэмболии.

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), за исключением случаев ТЭЛА, при которых может потребоваться проведение тромболитической терапии или хирургического вмешательства.
- профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения во время проведения гемодиализа.
- при остром коронарном синдроме:
 - для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST (NSTEMI), в комбинации с пероральным приемом ацетилсалициловой кислотой;
 - для лечения острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI), в том числе у пациентов, которым планируется медикаментозное лечение или последующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Способ применения и дозы

Дозирование

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

Индивидуальный тромбоэмболический риск у пациентов может быть оценен с помощью валидированной модели (шкалы) стратификации рисков.

- Пациентам с умеренным риском тромбоэмболических событий рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки подкожно. Доказана эффективность и безопасность дооперационного начала (за 2 часа до хирургического вмешательства) терапии эноксапарином натрия 2000 МЕ (20 мг) при хирургических вмешательствах умеренного риска. У пациентов с умеренным риском лечение эноксапарином натрия следует поддерживать в течение минимум 7-10 дней независимо от статуса выздоровления (напр., двигательной функции). Профилактику необходимо продолжать до тех пор, пока у пациента значительно не улучшится двигательная активность.
- Пациентам с повышенным риском развития тромбоэмболии рекомендуемая доза составляет 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки подкожно, предпочтительно начать за 12 часов до хирургического вмешательства. В случае необходимости начала дооперационного профилактического лечения эноксапарином натрия раньше, чем за 12 часов до операции (например, пациент повышенного риска, ожидающий отсроченной ортопедической операции), последняя инъекция должна быть введена не позднее, чем за 12 часов до операции и инъекции возобновиться через 12 часов после операции.
- Для пациентов, которым предстоит крупное ортопедическое хирургическое вмешательство, рекомендуется продолжительная тромбопрофилактика — до 5 недель.
- Для пациентов с высоким риском венозных тромбоэмболий (ВТЭ), которым выполняются операции на органах брюшной полости или таза по поводу онкологических заболеваний, рекомендуется продолжительная тромбопрофилактика — до 4 недель.

Профилактика венозных тромбоэмболий у терапевтических пациентов.

Рекомендованная доза препарата Фленокс® составляет 40 мг (0,4 мл; 4 000 МЕ) 1 раз в сутки подкожно.

Профилактическое лечение эноксапарином натрия необходимо проводить в течение периода продолжительностью не менее 6–14 дней, в зависимости от состояния восстановления (например, подвижности). Польза такого лечения на протяжении более чем 14 дней на данный момент не установлена.

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

Эноксапарин натрия вводится подкожно один раз в сутки в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) или два раза в сутки в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг). Схему дозирования выбирает врач с учётом результатов индивидуальной оценки, которая должна включать оценку риска

тромбоэмболических и геморрагических событий. Схему дозирования 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки следует использовать пациентам без осложнений и с низким риском рецидива ВТЭ. Схему дозирования 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в сутки следует назначать всем остальным пациентам, в том числе страдающим ожирением, симптоматической ТЭЛА, онкологическими заболеваниями, рецидивирующей ВТЭ или тромбозом проксимальных вен (подвздошной вены).

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

Профилактика тромбообразования во время проведения гемодиализа.

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг).

Для гемодиализных пациентов из группы высокого риска кровотечений следует применять дозу 50 МЕ/кг (0,5 мг/кг) (двойной сосудистый доступ) или 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) (один сосудистый доступ).

В время гемодиализа эноксапарин натрия следует вводить в артериальную часть контура в начале сеанса. Антикоагулянтного эффекта этой дозы, как правило, достаточно для проведения сеанса гемодиализа, который длится 4 часа. Однако при образовании фибриновых колец, например, когда сеанс длится дольше обычного, может быть введена дополнительная доза от 50 МЕ до 100 МЕ/кг (от 0,5 до 1 мг/кг).

Данных по применению эноксапарина натрия у пациентов для профилактики или лечения, а также во время сеансов гемодиализа, не имеется.

Острый коронарный синдром: лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST (NSTEMI), а также острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI).

- Для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST рекомендуемая доза составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг) эноксапарина, которая вводится подкожно два раза в сутки с 12-ти часовым интервалом в комбинации с антитромбоцитарной терапией. Лечение следует поддерживать в течение минимум 2 суток и продолжать до клинической стабилизации. Обычная продолжительность терапии от 2 до 8 дней.
- Для всех пациентов, не имеющих осложнений, рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты перорально в начальной погрузочной дозе 150-300 мг (у пациентов, ранее не получавших ацетилсалициловую кислоту) и поддерживающей дозе 75-325 мг/сутки долгосрочно, независимо от стратегии лечения.
- Для лечения острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST рекомендуемая доза эноксапарина натрия представляет собой разовый внутривенный болюс 3000 МЕ (30 мг) плюс 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожная доза, после которой подкожно вводят дозу 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов (максимум 10000 МЕ (100 мг) на каждую из первых двух подкожных доз). При отсутствии противопоказаний необходимо одновременно назначить надлежащую антитромбоцитарную терапию в виде пероральной ацетилсалициловой кислоты (75 мг-325 мг один раз в сутки). Рекомендуемая продолжительность лечения - 8 дней или до выписки пациента из стационара при госпитализации менее 8 дней. При одновременном применении с тромболитиком (фибриноспецифическим или нефибриноспецифическим) эноксапарин натрия следует назначать между 15 минутами до и 30 минутами после начала фибринолитической терапии.

Особенности дозирования препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет приведены ниже (см. раздел «Пациенты пожилого возраста»).

Пациенты с чрескожным коронарным вмешательством:

- если последняя подкожная инъекция эноксапарина была введена менее чем за 8 часов до раздува баллона, дополнительная инъекция не требуется
- если с момента последней подкожной инъекции до накачивания баллона прошло более 8

часов, необходимо внутривенное болюсное введение 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг) эноксапарина натрия.

Особые группы пациентов

Педиатрические пациенты

Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия у педиатрических пациентов на данный момент не установлены.

Пациенты пожилого возраста

По всем показаниям, кроме инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI), у пожилых пациентов снижение дозы не требуется, за исключением случаев нарушения функции почек (см. ниже «Нарушение функции почек» и раздел «Особые указания»).

Для лечения инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI) пациентам пожилого возраста (≥ 75 лет) нельзя вводить начальную в/в болюсную дозу препарата. Лечение начинают с дозы 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) подкожно каждые 12 часов (максимум 7500 МЕ (75 мг) для каждой из первых двух подкожных доз, затем продолжают введение препарата в дозе 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) подкожно для последующих доз). Особенности дозирования препарата для пожилых пациентов с нарушением функции почек изложены ниже в подразделе «Нарушение функции почек» и разделе «Особые указания».

Нарушение функции печени.

В настоящее время имеются лишь ограниченные данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»), поэтому при лечении данной категории пациентов следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Нарушение функции почек (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Тяжелое нарушение функции почек.

Эноксапарин натрия не рекомендуется к применению у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) из-за отсутствия достаточных данных по данной популяции, за исключением профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

Таблица 4

Дозировка для пациентов с тяжёлым нарушением функции почек
(клиренс креатинина 15–30 мл/мин)

<u>Показание</u>	<u>Схема дозирования</u>
Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений	2000 МЕ (20 мг) подкожно один раз в сутки
Лечение ТГВ та ТЭЛА	100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно один раз в сутки
Лечение нестабильной стенокардии и NSTEMI	100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно один раз в сутки
Лечение острого STEMI (у пациентов в возрасте до 75 лет)	1 x 3000 МЕ (30 мг) внутривенный болюс плюс 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно и в дальнейшем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно каждые 24 часа
Лечение острого STEMI (у пациентов в возрасте более 75 лет)	Без начального внутривенного болюса 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно и в дальнейшем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела подкожно каждые 24 часа

Рекомендованная коррекция дозы не относится к применению препарата при гемодиализе.

Нарушение функции почек лёгкой и умеренной степени тяжести.

Несмотря на то, что корректировки дозы не требуется пациентам с нарушением функции

почек умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), рекомендовано тщательное клиническое наблюдение.

Способ применения.

Препарат Фленокс® не разрешается вводить внутримышечно.

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств, лечения ТГВ и ТЭЛА, лечения нестабильной стенокардии и NSTEMI эноксапарин натрия следует вводить с помощью подкожных инъекций.

- Для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) применение препарата следует начинать с однократной внутривенной болюсной инъекции с последующим немедленным подкожным введением.
- Для профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа препарат вводится в артериальную линию диализного контура.

Техника подкожного введения.

Подкожную инъекцию препарата Фленокс® лучше выполнять, когда пациент находится в положении лежа. Эноксапарин натрия вводится путем глубокой подкожной инъекции. При необходимости доза препарата Фленокс® может быть скорректирована в зависимости от массы тела пациента. Для этого в случае необходимости перед проведением инъекции из шприца необходимо удалить лишнее количество препарата. Если же в удалении лишнего количества препарата нет необходимости, то во избежание потери препарата устранять воздушные пузырьки из шприца перед инъекцией не нужно. Обратите внимание, что в некоторых случаях невозможно получить точную дозу из-за характера градуировки на шприце и тогда необходимо округлить объем до ближайшего значения шкалы.

Вводить препарат в подкожно-жировую ткань переднебоковой или заднебоковой поверхности брюшной стенки поочередно в правый и левый бок, используя разные места для каждой инъекции. Иглу нужно ввести на полную длину вертикально в толщину складки кожи, а не под углом к ней, которая образовалась между большим и указательным пальцами. Складку кожи необходимо удерживать на протяжении всего введения инъекции. Нельзя тереть место инъекции после введения.

Система безопасности предварительно наполненных шприцев с защитным механизмом иглы активируется в конце инъекции.

Если пациент самостоятельно вводит препарат, ему следует порекомендовать строго придерживаться инструкции по самостоятельному введению препарата Фленокс® в шприце-дозе с защитной системой иглы.

Техника внутривенного (болюсного) введения/применения препарата Фленокс® для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI).

Лечение начинают с однократной внутривенной болюсной инъекции, после чего немедленно проводят подкожную инъекцию.

Дозу препарата Фленокс® вводить в трубку системы для внутривенного введения растворов. Не допускается смешивание или одновременное введение препарата с другими лекарственными средствами. Для устранения остатков других лекарственных средств, и следовательно, для предупреждения их смешивания с препаратом Фленокс® перед проведением внутривенной болюсной инъекции препарата Фленокс® и после него систему необходимо промыть достаточным количеством 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Фленокс® можно безопасно вводить в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе глюкозы.

Начальный болюс 3 000 МЕ (30 мг). Для введения начального болюса 3 000 МЕ (30 мг) с помощью градуированного предварительно наполненного шприца необходимо удалить из шприца избыточный объем, чтобы в шприце осталось ровно 3 000 МЕ (30 мг). После этого дозу 3 000 МЕ (30 мг) можно вводить непосредственно внутривенно.

Дополнительный болюс при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), если

последнее подкожное введение препарата было выполнено более чем за 8 часов до надувания баллона. Пациентам, которым проводится ЧКВ, необходимо ввести дополнительный внутривенный болюс 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг), если последнее подкожное введение препарата было выполнено более чем за 8 часов до надувания баллона.

Для обеспечения точности введения такого небольшого объема рекомендуется развести препарат до концентрации 300 МЕ/мл (3 мг/мл).

Отобрать необходимый объем разведенного раствора с помощью шприца для введения в систему для внутривенной инфузии.

После выполнения разведения объем для введения можно рассчитать по следующей формуле:

[Объем разведенного раствора (мл) = Масса тела пациента (кг) × 0,1], или воспользоваться таблицей 5.

Рекомендуется выполнять разведение непосредственно перед применением препарата.

Таблица 5.

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

Масса тела	Необходимая доза 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг)	Объем, который должен быть введен после разведения препарата к конечной концентрации 300 МЕ (3 мг)/мл	
кг	МЕ	мг	мл
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Введение в артериальную часть диализного контура.

Для предотвращения тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа эноксапарин натрия вводят через артериальную магистраль диализного контура.

Переход с эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты.

Переход с эноксапарина натрия на антагонисты витамина К (АВК).

Следует усилить клинический мониторинг и контроль лабораторных показателей [протромбиновое время, выраженное через международное нормализованное отношение (МНО)] для оценки эффекта АВК. Поскольку существует определённый промежуток времени до достижения максимального эффекта АВК, следует продолжать введение эноксапарина натрия в постоянной дозе до достижения целевого терапевтического диапазона МНО по результатам в двух последовательных тестах.

У пациентов, уже получающих АВК, АВК следует отменить, а первую дозу эноксапарина натрия вводить, когда МНО снизится ниже терапевтического диапазона.

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

У пациентов, которые в настоящее время получают эноксапарин натрия, его следует отменить и начать применение ППОАК за 0–2 часа (в зависимости от инструкции по медицинскому применению конкретного ППОАК) до времени следующей запланированной дозы эноксапарина натрия.

У пациентов, которые в настоящее время получают ППОАК, первую дозу эноксапарина натрия следует вводить в момент, когда должна была быть введена следующая доза ППОАК.

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

Если врач принимает решение о необходимости применения антикоагулянтов при спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции, рекомендуется тщательное неврологическое наблюдение из-за риска развития нейроаксиальной гематомы (см. раздел «Особые указания»).

Применение профилактических доз.

Между последней инъекцией эноксапарина натрия в профилактической дозе и введением иглы или катетера следует выдержать интервал не менее 12 часов.

При выполнении процедуры с пролонгированным доступом аналогичный интервал, продолжительностью не менее 12 часов, необходимо соблюдать перед удалением катетера.

У пациентов с клиренсом креатинина [15–30] мл/мин следует рассмотреть целесообразность увеличения интервала до 24 часов до выполнения пункции/установки или удаления катетера. Начальное введение эноксапарина натрия в дозе 2 000 МЕ (20 мг) за два часа до оперативного вмешательства не применяется при нейроаксиальной анестезии.

Применение лечебных доз.

Между последней инъекцией эноксапарина натрия в лечебной дозе и введением иглы или катетера следует выдержать интервал не менее 24 часов (см. также раздел «Противопоказания»).

При выполнении процедуры с пролонгированным доступом такой же интервал, не менее 24 часов, необходим перед удалением катетера.

У пациентов с клиренсом креатинина [15–30] мл/мин следует рассмотреть целесообразность увеличения этого интервала до 48 часов до выполнения пункции/установкой или удаления катетера.

Пациенты, получающие препарат по схеме 2 раза в сутки (т.е. 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) дважды в сутки или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки), должны пропустить вторую дозу эноксапарина натрия, чтобы обеспечить достаточный промежуток времени перед установкой или удалением катетера.

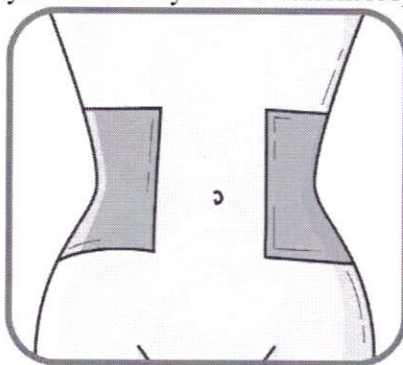
В указанные временные точки анти-Ха активность препарата всё ещё может сохраняться, и соблюдение указанных интервалов не гарантирует отсутствие риска развития нейроаксиальной гематомы.

Соответственно, эноксапарин натрия не следует применять минимум 4 часа после спинальной/эпидуральной пункции или удаления катетера. Этот интервал должен

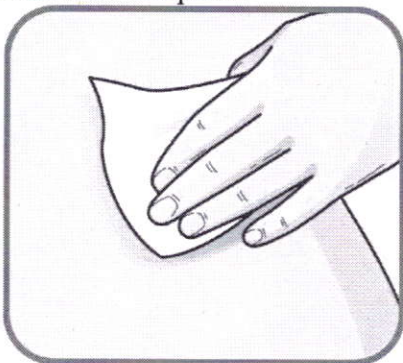
основываться на оценке соотношения польза/риск, учитывая как риск тромбоза, так и риск кровотечения для данной процедуры с учётом факторов риска конкретного пациента.

Инструкции по самостоятельному введению препарата Фленокс® в шприц-дозе

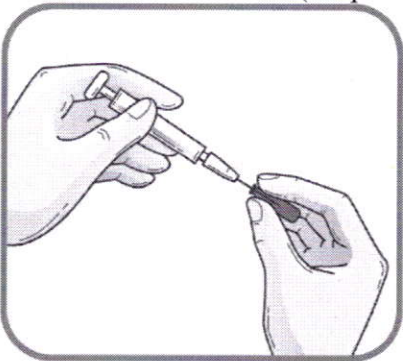
1. Вымыть руки водой с мылом. Высушить их.
2. Выбрать участок в правой или левой части живота. Этот участок должен быть отдален (по направлению к бокам) от пупка минимум на 5 сантиметров.



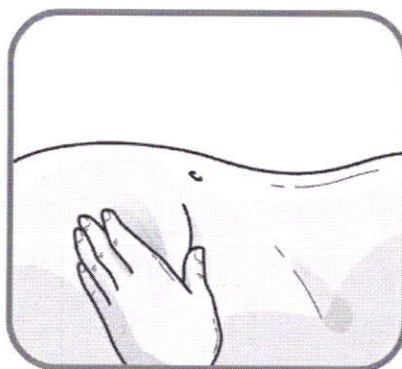
3. Изменять место инъекции, выполняя ее попеременно в правую и левую стороны живота, в зависимости от того, в какую сторону было сделано инъекцию в прошлый раз. Очистить место инъекции тампоном со спиртом.



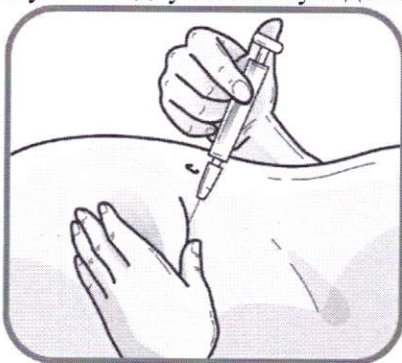
4. Осторожно снять колпачок с иглы, присоединенной к шприцу с препаратом Фленокс®. Выбросить этот колпачок. Шприц является предварительно наполненным и готовым к использованию. **НЕ** нажимать на поршень для выполнения инъекции, чтобы избавиться от пузырьков воздуха. Это может привести к потере лекарственного средства. После того, как снят колпачок, не допускать, чтобы игла касалась чего-либо. Это необходимо для обеспечения того, что игла будет оставаться чистой (стерильной).



5. Держать шприц в руке так, как карандаш при письме, и указательным и большим пальцами другой руки слегка оттянуть кожу очищенной области живота, чтобы образовалась складка. Обязательно удерживать кожную складку в течение всей инъекции.



6. Держать шприц таким образом, чтобы игла была направлена вниз (вертикально под углом 90°). Ввести иглу в кожную складку на полную длину.



7. Нажать поршень шприца пальцем. Обязательно удерживать кожную складку в течение всей инъекции.

8. Ввести иглу, извлекая ее прямо в обратном направлении. Теперь можно отпустить складку кожи. Сразу же выбросить шприц в ближайший контейнер для острых предметов. Во избежание образования синяка не растирать место инъекции после введения препарата.

Побочные действия

Общее описание профиля безопасности препарата

Эноксапарин натрия изучался у более чем 15 000 пациентов, получавших эноксапарин натрия в рамках клинических исследований. Среди них было 1776 случаев применения препарата для профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедических оперативных вмешательств или оперативных вмешательств на органах брюшной полости у пациентов с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, 1169 случаев применения препарата для профилактики тромбоза глубокими венами. 559 случаев применения препарата для лечения тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, 1578 случаев применения препарата для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и 10 176 для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Режим приема эноксапарина натрия во время этих клинических испытаний варьируется в зависимости от показаний. Доза эноксапарина натрия составляла 4000 МЕ (40 мг) подкожно один раз в день для профилактики тромбоза глубоких вен после операции или у пациентов с острым заболеванием и сильно ограниченной подвижностью. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее пациенты, получавшие эноксапарин натрия, получали либо подкожную дозу 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов, либо подкожную дозу 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в день. В клинических исследованиях для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q дозы составляли 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов, а в клиническом исследовании для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST эноксапарин натрия вводили внутривенно болюсно 3000 МЕ (30 мг) с последующим подкожным введением 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов.

В клинических исследованиях наиболее частыми реакциями были кровотечения, тромбоцитопения и тромбоцитоз (см. раздел «Особые указания») и ниже «Описание некоторых нежелательных реакций»).

Профиль безопасности эноксапарина при длительном лечении ТГВ и ТЭЛА у пациентов с активным раком аналогичен его профилю безопасности при лечении ТГВ и ТЭЛА.

Сообщалось об остром генерализованном экзантематозном пустулезе (ОГЭП) в связи с лечением эноксапарином (см. раздел «Особые указания»).

Другие нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и зарегистрированные в период послерегистрационного опыта применения (* означает реакции из послерегистрационного опыта применения) приведены ниже.

По частоте возникновения побочные реакции распределены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В пределах каждой категории «Система-Орган-Класс» побочные реакции представлены в порядке убывания степени их серьезности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: кровотечение, геморрагическая анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редко: эозинофилия*, случаи иммуноаллергической тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых из этих случаев тромбоз сопровождался инфарктом органов или ишемией конечностей (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: аллергическая реакция.

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок*.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль*

Нарушения со стороны сосудистой системы

Редко: спинальная гематома* (или нейроаксиальная гематома). Эти реакции приводили к неврологическим расстройствам различной степени тяжести, включая длительный или необратимый паралич (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Очень часто: повышение уровней печеночных ферментов (в основном уровней трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы).

Нечасто: гепатоцеллюлярное поражение печени*

Редко: холестатическое поражение печени*

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: крапивница, зуд, эритема

Нечасто: буллезный дерматит

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

Частота неизвестна: острый генерализованный экзантематозный пустулёз (ОГЭП)

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей

Редко: остеопороз* после длительной терапии (более 3 месяцев).

Общие расстройства и реакции в месте введения препарата

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

Нечасто: местное раздражение, некроз кожи в месте инъекции.

Изменения по результатам обследований

Редко: гиперкалиемия* (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственное

взаимодействие»).

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечения. В клинических исследованиях кровотечения были побочными реакциями, о которых сообщали чаще всего. Сюда относятся и серьезные кровотечения, о которых сообщали у 4,2 % пациентов (хирургического профиля). Некоторые из этих случаев были летальными.

Геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях:

- если кровотечение вызвало значимое клиническое событие;
- если кровотечение сопровождалось снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл или трансфузией 2 или более единиц препаратов крови;
- ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния всегда расценивали как серьезные.

Как и в случае с другими антикоагулянтами, кровотечение может возникать при наличии сопутствующих факторов риска, таких как:

- органические поражения со склонностью к кровотечению; инвазивные процедуры или одновременное применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Таблица 7

Категории «Система-Орган-Класс» по классификации MedDRA	Профилактика ТГВ у хирургических пациентов	Профилактика ТГВ у терапевтических пациентов	Консервативное лечение ТГВ с эмболией легочной артерии или без нее	Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без элевации сегмента ST	Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.	<i>Очень часто:</i> геморрагические явления* <i>Редко:</i> ретроперитонеальное кровоизлияние	<i>Часто:</i> геморрагические явления *	<i>Очень часто:</i> геморрагические явления* <i>Нечасто:</i> внутричерепное кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние	<i>Часто:</i> геморрагические явления* <i>Редко:</i> ретроперитонеальное кровоизлияние	<i>Часто:</i> геморрагические явления* <i>Нечасто:</i> внутричерепное кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние

* Например: гематома, экхимоз (не в месте инъекции), гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение.

Таблица 8

Тромбоцитопения и тромбоцитоз.

Категории «Система-Орган-Класс» по классификации MedDRA	Профилактика ТГВ у хирургических пациентов	Профилактика ТГВ у терапевтических пациентов	Консервативное лечение ТГВ с эмболией легочной артерии или без нее	Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без элевации сегмента ST	Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST
Со стороны крови и лимфатической системы	<i>Очень часто:</i> тромбоцитоз* <i>Часто:</i> тромбоцитопения	<i>Нечасто:</i> тромбоцитопения	<i>Очень часто:</i> тромбоцитоз* <i>Часто:</i> тромбоцитопения	<i>Нечасто:</i> тромбоцитопения	<i>Часто:</i> тромбоцитоз*, тромбоцитопения <i>Очень редко:</i> иммуно-

					аллергическая тромбо- цитопения
--	--	--	--	--	---------------------------------------

* Количество тромбоцитов >400 г/л.

Пациенты детского возраста.

Безопасность и эффективность эноксапарина натрия детям на сегодняшний день не изучены (см. раздел «Способ применения»).

Противопоказания

Эноксапарин натрия противопоказан к использованию пациентам с такими состояниями:

- Повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, в том числе других низкомолекулярных гепаринов, или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- Наличие в анамнезе иммуноопосредованной гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), в пределах последних 100 дней или при наличии циркулирующих антител (см. также раздел «Особые указания»).
- Активные клинически значимые кровотечения и сопутствующие состояния с высоким риском кровотечения, включая:
 - недавно перенесенный геморрагический инсульт,
 - язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта,
 - наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения,
 - недавно перенесенное хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или глазах,
 - известные или предполагаемые варикозно расширенные вены пищевода,
 - артериовенозные мальформации,
 - аневризмы сосудов или аномалии крупных внутрипозвоночных или внутримозговых сосудов.
- Спинальная или эпидуральная анестезия или локорегионарная анестезия при применении эноксапарина натрия для лечения в течение предыдущих 24 часов (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременное применение с нижеперечисленными препаратами.

Лекарственные средства, влияющие на гемостаз (см. раздел «Особые указания»). Некоторые препараты, влияющие на гемостаз, рекомендуется отменить перед началом лечения эноксапарин натрия, за исключением случаев, когда такие препараты абсолютно необходимы. Если такая комбинация показана, эноксапарин натрия следует применять под тщательным клиническим и лабораторным контролем.

К таким препаратам относятся:

- салицилаты для системного применения, ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая кеторолак;
- другие тромболитики (например, альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагулянты (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препараты, с которыми одновременное применение требует осторожности.

Ниже указанные лекарственные средства могут применяться одновременно с эноксапарин натрия с осторожностью:

- другие препараты, влияющие на гемостаз, такие как:
 - ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту в антиагрегантной дозе (кардиопротекция), клопидогрель, тиклопидин и антагонисты гликопротеина IIb/IIIa, показанные при остром коронарном синдроме, из-за риска

- развития кровотечений;
- декстран 40;
- глюкокортикоиды для системного применения.
- лекарственные средства, повышающие уровень калия. Препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови, могут назначаться одновременно с эноксапаринем натрия при тщательном клиническом и лабораторном контроле (см. разделы «Особые указания» и «Побочные действия»).

Особые указания

Общие предостережения

Эноксапарин натрия нельзя назначать как взаимозаменяемый (единица на единицу) вместо других низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Эти лекарственные средства различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха и анти-IIa активности, единицам активности, режиму дозирования, а также по клинической эффективности и безопасности. Это обуславливает различия в фармакокинетике и биологической активности (например, антитромбиновой активности, взаимодействии с тромбоцитами).

Следовательно, при применении каждого препарата следует соблюдать особую осторожность и выполнять специальные инструкции по применению.

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

Применение эноксапарина натрия противопоказано пациентам, у которых в анамнезе имеется иммунноопосредованная ГИТ в пределах последних 100 дней или у которых присутствуют циркулирующие антитела (см. раздел «Противопоказания»). Циркулирующие антитела могут сохраняться в течение нескольких лет. Эноксапарин натрия следует применять с особой осторожностью пациентам, у которых в анамнезе (более 100 дней назад) была иммунноопосредованная ГИТ без наличия циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в таком случае должно приниматься только после тщательной оценки соотношения польза/риск и после рассмотрения возможности использования альтернативных негепариновых средств лечения (например, данапароида натрия или лепирудина).

Мониторинг содержания тромбоцитов.

Также при применении НМГ существует риск возникновения антитело-опосредованной ГИТ, которая, как правило, развивается в период между 5-м и 21-м днями после начала лечения эноксапаринем натрия.

Риск ГИТ выше у пациентов, перенёвших оперативное вмешательство, особенно после кардиохирургических операций, а также у онкологических пациентов.

В связи с этим рекомендуется определять уровень тромбоцитов до начала лечения эноксапаринем натрия, а также регулярно контролировать его в дальнейшем в процессе лечения.

При наличии клинической симптоматики, которая может указывать на ГИТ (любой новый эпизод артериальной и/или венозной тромбоэмболии, любые болезненные кожные поражения в месте инъекции, любые аллергические или анафилактикоидные реакции на фоне терапии), необходимо определить уровень тромбоцитов. Пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения таких симптомов и о необходимости немедленно сообщить об этом своему врачу.

В клинической практике при подтверждённом значительном снижении уровня тромбоцитов (на 30–50 % от исходного уровня) следует немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другой альтернативный негепариновый препарат.

Геморрагические явления.

Как и при применении других антикоагулянтов, возможно развитие кровотечений любой локализации. При возникновении кровотечения следует определить его источник и начать

соответствующее лечение.

Эноксапарин натрия, как и любой другой антикоагулянтный препарат, необходимо применять с осторожностью при состояниях, которые повышают вероятность возникновения кровотечений, таких как:

- нарушения гемостаза;
- наличие язвенной болезни в анамнезе;
- недавно перенесённый ишемический инсульт;
- тяжёлая артериальная гипертензия;
- недавнее развитие диабетической ретинопатии;
- оперативные вмешательства на нервной системе или органах зрения;
- одновременное применение препаратов, влияющих на гемостаз (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Лабораторные анализы.

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

При применении препарата в более высоких дозах может наблюдаться повышение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени свертывания (АВС).

Поскольку не существует линейной зависимости между повышением АЧТВ и АВС и увеличением антитромботической активности эноксапарина натрия, эти показатели являются ненадежными и не могут использоваться для мониторинга активности эноксапарина натрия.

Применение препарата при спинальной/эпидуральной анестезии или при люмбальной пункции

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

Сообщалось о случаях нейроаксиальных гематом при одновременном применении эноксапарина натрия и проведении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции, что приводило к длительному или необратимому параличу. Эти случаи являются редкими при применении эноксапарина натрия по схеме 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки или в более низких дозах. Риск таких осложнений выше при использовании послеоперационных постоянных эпидуральных катетеров, при одновременном применении других препаратов, влияющих на гемостаз (например, нестероидных противовоспалительных средств), при проведении травматичных или повторных эпидуральных либо спинальных процедур, а также у пациентов с оперативными вмешательствами на позвоночнике в анамнезе или с его деформациями.

Для снижения потенциального риска кровотечений, связанных с одновременным применением эноксапарина натрия и выполнением эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии либо люмбальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль эноксапарина натрия (см. раздел «Фармакокинетика»). Установка или удаление эпидурального катетера либо проведение люмбальной пункции должны выполняться в момент, когда антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия минимален. Однако точное время достижения низкого антикоагулянтного эффекта у конкретного пациента неизвестно. Также следует учитывать, что выведение эноксапарина натрия замедляется у пациентов с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если врач принимает решение о проведении антикоагулянтной терапии на фоне выполнения эпидуральной/спинальной анестезии или люмбальной пункции, необходим частый мониторинг для выявления любых признаков неврологических нарушений, таких

как боль в середине спины, сенсорные или моторные расстройства (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно сообщать врачу о появлении любых из перечисленных симптомов.

При подозрении на формирование спинальной гематомы необходимо срочно начать соответствующую диагностику и лечение, включая рассмотрение вопроса о декомпрессии спинного мозга, даже если такое вмешательство не гарантирует предотвращение неблагоприятных неврологических последствий.

Некроз кожи / кожный васкулит.

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

Процедуры чрескожной коронарной реваскуляризации.

Для минимизации риска кровотечений после инструментальных вмешательств на сосудах в рамках лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) необходимо строго соблюдать рекомендуемые интервалы между введением доз эноксапарина натрия. Важно обеспечить гемостаз в месте пункции после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

В случае использования устройства для закрытия места пункции интродьюсер может быть удален сразу после процедуры.

Если применяется метод ручного прижатия сосуда, интродьюсер должен быть удален через 6 часов после последней внутривенной или подкожной инъекции эноксапарина натрия.

Если терапия эноксапарином натрия должна быть продолжена, следующую запланированную дозу следует вводить не ранее чем через 6–8 часов после удаления интродьюсера.

Место пункции следует контролировать для своевременного выявления признаков кровотечения или образования гематомы.

Механические протезы клапанов сердца.

Применение эноксапарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с механическими протезами клапанов сердца отдельно не изучалось. Однако несколько отдельных случаев тромбоза было зарегистрировано у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, которые получали эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений. Наличие факторов, которые могут обуславливать дополнительный риск, включая основное заболевание и ограниченные клинические данные, затрудняет оценку таких случаев. Некоторые из них наблюдались у беременных женщин, у которых тромбоз приводил к летальному исходу как для матери, так и для плода.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца.

Применение эноксапарина натрия для тромбопрофилактики у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца должным образом не изучено. В клиническом исследовании, в котором беременные женщины с механическими клапанами сердца получали эноксапарин натрия (100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки) с целью снижения риска тромбоэмболий, у 2 из 8 женщин образовались тромбы, приведшие к обструкции клапана и гибели матери и плода.

В постмаркетинговый период поступали отдельные сообщения о тромбозе клапанов у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших эноксапарин натрия для тромбопрофилактики.

У беременных женщин с механическими клапанами сердца может наблюдаться повышенный риск тромбоэмболий.

Пациенты пожилого возраста. При применении препарата в профилактическом диапазоне

доз у пациентов пожилого возраста не наблюдалось увеличения склонности к кровотечениям. У пациентов пожилого возраста (особенно у лиц старше 80 лет) возможно повышение риска геморрагических осложнений при применении препарата в терапевтических дозах. Для пациентов старше 75 лет, получающих лечение препаратом по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), рекомендуется тщательный клинический мониторинг, а также может рассматриваться возможность снижения дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек наблюдается увеличение экспозиции эноксапарина натрия, что повышает риск возникновения кровотеч. Для таких пациентов рекомендуется тщательный клинический мониторинг, а также может рассматриваться необходимость проведения биологического мониторинга путем определения активности анти-Ха (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Эноксапарин натрия не рекомендуется к применению пациентам с терминальной стадией почечной болезни (клиренс креатинина < 15 мл/мин) ввиду отсутствия достаточных данных по данной популяции, за исключением профилактики тромбозов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–30 мл/мин), учитывая значительное увеличение экспозиции эноксапарина натрия, рекомендуется корректировка дозы препарата как при терапевтическом, так и при профилактическом применении (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациентам с нарушением функции почек умеренной (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) и легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) степени тяжести корректировка дозы не рекомендуется.

Нарушение функции печени. Эноксапарин натрия следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени из-за повышенного риска кровотеч. Коррекция дозы на основании мониторинга уровней анти-Ха активности является ненадежной у пациентов с циррозом печени и не рекомендуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Низкая масса тела. У женщин с низкой массой тела (< 45 кг) и у мужчин с низкой массой тела (< 57 кг) наблюдалось повышение экспозиции эноксапарина натрия при применении профилактических доз (без учёта массы тела), что может приводить к повышенному риску кровотеч. В связи с этим таким пациентам рекомендуется тщательный клинический мониторинг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с ожирением. Пациенты с ожирением имеют повышенный риск возникновения тромбозов. Безопасность и эффективность профилактических доз для пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) не были полностью определены и нет рекомендаций по коррекции дозы для этих пациентов. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением относительно признаков и симптомов тромбозов.

Гиперкалиемия. Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона в надпочечниках, что приводит к гиперкалиемии (см. раздел «Побочные действия»), особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, уже имеющимся метаболическим ацидозом, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты, известные способностью повышать уровни калия (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»). Необходимо периодически контролировать уровень калия в плазме крови, особенно у пациентов с повышенным риском возникновения гиперкалиемии.

Отслеживаемость. Низкомолекулярные гепарины являются биологическими лекарственными средствами. С целью улучшения их отслеживаемости рекомендуется, чтобы медицинские работники фиксировали торговое наименование и номер серии введенного препарата в документации пациента.

Острый генерализованный экзантематозный пустулёз (ОГЭП)

Сообщалось об остро возникающем генерализованном экзантематозном пустулёзе с неизвестной частотой в связи с применением эноксапарина. При назначении препарата

пациентам необходимо информировать их о признаках и симптомах данного состояния и внимательно контролировать возможные кожные реакции. При появлении признаков и симптомов, указывающих на развитие ОГЭП, эноксапин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативные варианты лечения (при необходимости).

Ограничения к применению пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность эноксапарина натрия детям на сегодняшний день не изучены (см. раздел «Способ применения»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

У людей отсутствуют доказательства того, что эноксапарин проникает через плацентарный барьер во втором и третьем триместрах беременности. Информация относительно первого триместра отсутствует.

В исследованиях на животных не выявлено признаков фетотоксичности или тератогенности препарата (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Данные, полученные на экспериментальных животных, показали минимальное проникновение эноксапарина через плаценту.

Эноксапарин натрия следует назначать беременным только при чётком медицинском показании.

За беременными женщинами, получающими эноксапарин натрия, необходимо осуществлять тщательное наблюдение на предмет появления признаков кровотеч и избыточного антикоагулянтного действия, а также предупреждать о риске геморрагических осложнений. В целом имеющиеся данные не свидетельствуют о повышенном риске кровотеч, тромбоцитопении или остеопороза по сравнению с небеременными женщинами, за исключением риска у беременных с искусственными клапанами сердца (см. раздел «Особые указания»).

Если планируется эпидуральная анестезия, рекомендуется отменить лечение эноксапарином натрия до её проведения (см. раздел «Особые указания»).

Кормление грудью.

Неизвестно, выделяется ли эноксапарин в грудное молоко человека. У крыс в период лактации проникновение эноксапарина или его метаболитов в молоко очень низкое.

Всасывание эноксапарина натрия при пероральном приёме маловероятно, поэтому препарат можно применять в период грудного вскармливания.

Фертильность.

Клинические данные о влиянии эноксапарина натрия на фертильность отсутствуют. Исследования на животных не выявили влияния препарата на фертильность.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

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

Передозировка

Симптомы. Случайная передозировка при внутривенном, экстракорпоральном или подкожном введении эноксапарина натрия может привести к возникновению геморрагических осложнений. После перорального приема даже довольно высоких доз всасывание эноксапарина натрия маловероятно.

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

- 1 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия, если эноксапарин натрия был введён в пределах предыдущих 8 часов.
- Возможно инфузионное введение протамина в дозе 0,5 мг на каждые 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия, если эноксапарин натрия был введён более чем за 8 часов до применения протамина или если возникла необходимость в введении второй дозы

протамина.

- Через 12 часов после введения эноксапарина натрия применение протамина может быть не потребоваться.

Однако даже при введении высоких доз протамина анти-Ха активность эноксапарина натрия никогда не нейтрализуется в полной мере (максимально примерно на 60 %) (см. инструкцию по медицинскому применению солей протамина).

Несовместимость.

Подкожная инъекция: не смешивать с другими лекарственными средствами. Внутривенная (болюсная) инъекция (исключительно для лечения острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST): эноксапарин натрия можно безопасно вводить с физиологическим раствором хлорида натрия (0,9 %) или с 5 % раствором глюкозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Форма выпуска

По 0,4 мл, 0,6 мл или 0,8 мл в шприце.

По 2 шприца в блистере. По 5 блистеров (с препаратом активностью 4000 анти-Ха МЕ, 6000 анти-Ха МЕ) и по 1 блистеру (с препаратом активностью 8000 анти-Ха МЕ) вместе с инструкцией по медицинскому применению вложенных в пачку.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности
Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

100170 Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел: +998 (55) 512-77-13