

Состав

действующее вещество: эноксапарин натрий;

1 мл раствора содержит эноксапарина натрия 10000 анти-Ха МЕ;

другие составляющие: спирт бензиловый, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Группа гепарина. Эноксапарин.

Код АТХ В01А В05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Эноксапарин – это низкомолекулярный гепарин (НМГ) со средней молекулярной массой примерно 4500 дальтонов, 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 натрий проявляет высокую анти-Ха-активность (приблизительно 100 МЕ/мг) и низкую анти-IIa- (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/IIa-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 АТIII-зависимое ингибирование других факторов свертывания крови, таких как фактор VIIa, индуцирование эндогенного высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), а также уменьшение высвобождения фактора фон Виллебранда (vWF) из

сосудистого эндотелия в циркуляторное русло. Эти факторы вносят свой вклад в общий антитромботический эффект эноксапарина натрия.

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

Клиническая эффективность и безопасность.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами.

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 натрий в дозе 4000 МЕ (40 мг/ш) для получения после выписки из стационара или эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) (n = 90) один раз в сутки п/ш 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 тромбоза легочной артерии (ТЕЛА). Случаев возникновения обширных кровотечений не наблюдалось.

Данные по эффективности представлены в таблице 1.

Таблица 1.

| Показатель | Эноксапарин натрий 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/ш n (%), | Плацебо один раз в сутки п/ш 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) п/ш, выписки из стационара или эноксапарина натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) (n = 131) один раз в сутки п/ш или плацебо (n = 131) в течение 3 недель. Подобно результатам первого исследования, частота ВТЭ на фоне длительной профилактики была статистически значимо ниже в группе применения эноксапарина натрия по сравнению с плацебо как по показателю общего количества ВТЭ (эноксапарин натрия - 21 [16 %], плацебо - 45 [34,4 %] ;p = 0,001), так и по показателю количества проксимального ТГВ (эноксапарин натрия - 8 [6,1%], 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) п/ш) ежедневно в течение 6-10 дней, после чего были рандомизированы для получения эноксапарина натрия или плацебо в течение еще 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 [соответственно 13,8% и 5,5% (n=23 и 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 двойно слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах эноксапарин натрия в дозе 2000 МЕ (20 мг) или 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/ш сравнивался с плацебо в рамках профилактики ТГВ у терапевтических пациентов с очень ограниченной подвижностью < 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 классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA), острой дыхательной недостаточностью или осложненной хронической дыхательной недостаточностью, или острой инфекцией, или острым ревматическим заболеванием при наличии по крайней мере одного ВТЭ (возраст ≥ 75 лет, онкологическое заболевание, ранее перенесенное ВТЭ, ожирение, 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 п/ш эноксапарин натрия статистически значимо снижал частоту возникновения ВТЭ по сравнению с плацебо. Данные по эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2.

| Показатель | Эноксапарин | Эноксапарин | Плацебо n (%) |
|------------|--|--|------------------|
| | натрий 2000 МЕ (20 мг) один раз в сутки п/ш, n (%) | натрий 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки п/ш, 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 явления, включающие случаи ТГВ, ТЭЛА и летальные случаи, которые были расценены как обусловленные тромбоэмболическим явлением.

* Значение p по сравнению с плацебо составляет 0,0002.

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

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

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

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

рандомизировано 900 пациентов, все они получали исследуемое лечение. Все пациенты также получали варфарин натрия (доза корректировалась в соответствии с показателем протромбинового времени с целью достижения международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0), лечение которым начиналось в пределах 72 часов после начала применения эноксапарина натрия или стандартной терапии гепарином и продолжалось в течение 90 дней. Эноксапарин натрия или стандартная терапия гепарином назначались по меньшей мере на 5 дней 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 по эффективности представлены в таблице 3.

Таблица 3.

| Показатель | Эноксапарин натрия 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки п/ш, n (%) | Эноксапарин натрия 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки п/ш, n (%) | Гепарин в/в с коррекцией дозы в зависимости от уровня АЧТВ, n (%) |
|---|--|--|---|
| Все пациенты с ТГВ с ТЭЛА или без нее, получавшие исследуемое лечение | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Общее количество ВТЭ (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| Количество только ТГО (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Количество проксимального ТГВ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| Количество ТЕЛА (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

ВТЭ – венозная тромбоземболия (ТГВ и/или ТЭЛА).

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

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

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST.

В масштабном многоцентровом исследовании 3171 пациент, включенный во время острой фазы нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, был рандомизирован для получения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (100-325 мг один раз в сутки) или эноксапарина натрия 1 мг/кг каждые 12 часов или нефракционированного гепарина (НФГ) в/в с корректировкой 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 наблюдали до 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% (снижение относительного риска составляло 16,2%) на 14-й день. Это снижение совокупной частоты удерживалось и через 30 дней (с 23,3 до 19,8%; снижение относительного риска составило 15%).

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

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

В масштабном многоцентровом исследовании 20 479 пациентов со STEMI, пригодные для получения фибринолитической терапии, были рандомизированы для получения или эноксапарина натрия в виде единственного в/в болюса 3000

МЕ (30 мг) с последующим введением в дозе 100 МЕ/кг/1) п/ш и последующим применением в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/ш каждые 12 часов, или НФГ в течение 48 часов с корректировкой дозы в зависимости от уровня АЧТВ. Все пациенты также получали ацетилсалициловую кислоту в течение как минимум 30 дней. Схема дозировки эноксапарина натрия корректировалась для пациентов с тяжелым нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). П/ш инъекции эноксапарина натрия применялись к выписке пациента из стационара или в течение максимум 8 дней (в зависимости от того, что было раньше).

4716 пациентам выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с антитромботической поддержкой исследуемыми препаратами в слепом режиме. Таким образом, пациентам, получавшим эноксапарин натрий, ЧКВ выполняли на фоне приема эноксапарина натрия (без перевода на препарат сравнения) с использованием схемы, изученной в ранее проведенных исследованиях, т.е. чем за 8 ч до раздувания баллона и с применением в/в болюса эноксапарина натрия в дозе 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг), если последнее п/к введение препарата проводили более чем за 8 ч до раздувания баллона.

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

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

Положительный эффект лечения эноксапарином натрием на первичную конечную точку был сходен во всех ключевых подгруппах, включая подгруппы по возрасту, полу, локализацией инфаркта, анамнезом сахарного диабета, анамнезом ранее перенесенного инфаркта миокарда, типом назначенного фибринолитического препарата и временем.

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

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

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

Положительное влияние лечения эноксапарином натрием на первичную конечную точку, которое наблюдалось в течение первых 30 дней, удерживалось в течение 12-месячного периода последующего наблюдения.

Нарушение функции печени. По данным научной литературы, применение эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) для пациентов с циррозом печени (класс В-С по классификации Чайлда — Пью) является безопасным и эффективным для предотвращения тромбоза воротной вены. Однако исследования, описанные в литературе, могут иметь ограничения. Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов с нарушением функции печени, поскольку они более подвержены возникновению кровотечений (см. раздел «Особенности применения») и пока не проведено никаких формальных исследований по дозировке препарата для пациентов с циррозом печени (класс А, В или С по классификации Чайлда - Пью).

Фармакокинетика.

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

Всасывание. Абсолютная биодоступность эноксапарина натрия после п/ш инъекции по результатам оценки анти-Ха-активности приближается к 100%.

Могут использоваться дозы, лекарственные формы и схемы введения препарата.

Средний максимальный уровень анти-Ха-активности в плазме крови наблюдается в течение 3-5 часов после п/ш инъекции и достигает примерно 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 МЕ анти-Ха-активности на миллилитр. после однократного п/ш 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.

После введения 3000 МЕ (30 мг) в/в болюсно с последующим немедленным введением 100 МЕ/кг (1 мг/кг) п/ш каждые 12 часов, начальный максимальный уровень анти-Ха-активности в плазме крови составлял 1,16 МЕ/мл. (n = 16) и средняя экспозиция соответствовала 88% равновесных уровней. Равновесное состояние достигалось на вторые сутки применения препарата.

После многократного п/ш введения препарата по схемам 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки и 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки у здоровых добровольцев равновесное состояние достигалось на вторые сутки применения препарата, при этом среднее отношение экспозиции было примерно на 15% выше по сравнению с однократным введением дозы препарата. После многократного введения препарата по схеме 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки равновесное состояние достигалось в период между 3 и 4 сутками, при этом средняя экспозиция была примерно на 65% выше по сравнению с однократным введением дозы препарата, а средние максимальный и минимальный уровни анти-Ха-активности составляли примерно 1,2 и 0,52 МЕ/мл соответственно.

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

В рекомендуемом диапазоне доз фармакокинетика эноксапарина натрия линейна.

Внутри- и межсубъектная вариабельность низкая. После многократного п/ш введения препарата кумуляции не наблюдается.

Анти-IIa-активность в плазме крови после п/ш введения примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха-активность. Средний максимальный уровень анти-IIa-активности наблюдается примерно через 3-4 часа после п/ш инъекции, достигая 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после многократного введения препарата по схемам 100 МЕ/кг (1 мг /кг) дважды в сутки и 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки соответственно.

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

Биотрансформация. Эноксапарин метаболизируется главным образом в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием соединений с меньшей молекулярной массой и значительно более низкой биологической активностью.

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

Элиминация носит монофазный характер, при этом период полувыведения составляет от около 5 часов после однократного п/ш введения до около 7 часов после многократного введения.

Почечный клиренс активных фрагментов включает примерно 10% введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных фрагментов - 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, если функция почек не нарушена.

Однако ввиду того, 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 тяжести нарушения функции печени (оценивавшейся по классификации Чайлда ю). Это снижение объяснялось главным образом снижением уровня АТIII, которое было вторичным по поводу уменьшения синтеза АТIII у пациентов с нарушением функции печени.

Нарушение функции почек. Наблюдалась линейная зависимость между клиренсом анти-Ха-активности и клиренсом креатинина в равновесном состоянии, что свидетельствует об уменьшении клиренса эноксапарина натрия у пациентов с нарушением функции почек. Экспозиция анти-Ха-активности, выраженная через показатель AUC (площадь под кривой «концентрация/время»), в равновесном состоянии предельно возрастала при легком нарушении функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин после многократного п/ш введения

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

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

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

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

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

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

Эноксапарин натрия не продемонстрировал ни одной мутагенной активности по результатам исследований *in vitro*, в том числе теста Эймса, анализа прямых мутаций в клетках лимфомы мышей, а также ни одной кластогенной активности по результатам анализа аберрации хромосом в лимфоцитах человека *in vitro* и анализа аберрации хромосом. *in vivo*.

Исследования, проведенные на беременных самках крыс и кроликов с п/ш введением эноксапарина в дозах до 30 мг/кг/сут, не выявили доказательств тератогенного воздействия или фетотоксичности препарата. Было показано, что натрий эноксапарин не влияет на фертильность или репродуктивную функцию самцов и самок крыс при п/ш введении в дозах до 20 мг/кг/сут.

Показания

Лекарственное средство показано для применения взрослым:

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с умеренным и высоким риском, особенно у пациентов, подлежащих ортопедическим или общехирургическим оперативным вмешательствам, в том числе по онкологическим заболеваниям.

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у терапевтических пациентов с острыми заболеваниями (например, острой сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, тяжелыми инфекциями или ревматическими заболеваниями) и сниженной подвижностью, имеющих повышенный риск возникновения венозной тромбоэмболии.

Для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), за исключением случаев ТЭЛА, при которых может потребоваться проведение тромболитической терапии или хирургического вмешательства.

Для профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

При остром коронарном синдроме:

для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) в комбинации с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты;

для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), в том числе у пациентов, которым планируется медикаментозное лечение или последующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Противопоказания

Эноксапарин натрий противопоказан к применению пациентам со следующими состояниями:

Повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, в том числе другим низкомолекулярным гепаринам, 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 «Особенности применения»).

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

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

Повышенная чувствительность к бензиловому спирту.

Учитывая содержание бензилового спирта (см. Склад) лекарственное средство в форме выпуска во флаконах не применяют недоношенным детям и новорожденным. Может вызвать токсические и аллергические реакции у младенцев и детей младше 3 лет (см. разделы «Особенности применения» и «Дети»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется одновременное применение с указанными ниже препаратами.

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

К таким препаратам относятся:

салицилаты для системного применения, ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе кеторолак;

другие тромболитики (например, альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагулянты (см. «Способ применения и дозы»).

Препараты, одновременное применение с которыми требует осторожности.

Следующие лекарственные средства могут применяться одновременно с эноксапарином натрием с осторожностью.

Другие лекарственные средства, влияющие на гемостаз, такие как: ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту, применяемую в антиагрегантной дозе (кардиопротекция), клопидогрель, тиклопидин и антагонисты гликопротеина IIb/IIIa, показанные при остром коронарном синдроме (из-за риска возникновения кровотечения); декстран 40; глюкокортикоиды для системного применения.

Лекарственные средства, увеличивающие уровни калия в сыворотке крови. Эти лекарственные средства могут назначаться одновременно с натрием эноксапарином при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Особенности по применению

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

В этой связи необходимо уделять особое внимание инструкциям для медицинского применения, специфичным для каждого патентованного лекарственного средства, и придерживаться их.

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

Применение эноксапарина натрия пациентам, в анамнезе которых иммуноопосредованная ГИТ в пределах последних 100 дней или имеющих циркулирующие антитела, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Циркулирующие антитела могут оставаться в течение нескольких лет.

Эноксапарин натрия следует применять с чрезвычайной осторожностью пациентам, в анамнезе которых (> 100 дней) иммуноопосредованная ГИТ, без циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в таком случае необходимо принимать только после тщательной оценки соотношения «польза/риск» и после того, как была рассмотрена возможность применения альтернативных негепариновых средств лечения (например, данапароида натрия или лепирудина).

Мониторинг содержания тромбоцитов.

Также при применении НМГ существует риск появления ГИТ, опосредованного антителами, которое, как правило, развивается в промежутке между 5 и 21 днями после начала лечения эноксапарином натрием.

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

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

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

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

Геморрагические осложнения.

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

Эноксапарин натрия, как и любой другой антикоагулянтный препарат, следует применять с осторожностью при состояниях, повышающих вероятность кровотечения, таких как:

- нарушение гемостаза; наличие в анамнезе пептической язвы;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- недавнее развитие диабетической ретинопатии;
- оперативное вмешательство на нервной системе или на глазах;
- одновременное применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Лабораторные анализы

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

При применении препарата в более высоких дозах может возрастать показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени свертывания (АЧЖ). Поскольку не существует линейной зависимости между ростом АЧТВ и АЧЖ и увеличением антитромботической активности эноксапарина натрия, эти показатели ненадежны и не могут применяться для мониторинга активности эноксапарина натрия.

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция не должны выполняться в пределах 24 ч после применения эноксапарина натрия в терапевтических дозах (см. также "Противопоказания").

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

Для снижения потенциального риска развития кровотечений, связанных с одновременным применением натрия эноксапарина и проведением процедур эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или спинальной пункции, следует принимать во внимание фармакокинетический профиль эноксапарина натрия (см. раздел «Фармакокинетика»). Установка или удаление эпидурального катетера или выполнение люмбальной пункции лучше всего выполнять, когда антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия низкий, однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого

отдельного пациента неизвестно. Следует дополнительно принимать во внимание, что выведение эноксапарина натрия более длительно у пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин (см. Способ применения и дозы).

Если врач примет решение применять антикоагулянтную терапию при проведении эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции, требуется тщательный мониторинг с целью выявления любых симптомов неврологических расстройств, таких как боль по срединной линии спины, сенсорные и моторные расстройства нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Следует проинструктировать пациентов о необходимости немедленно уведомлять врача о возникновении любых из указанных выше симптомов. Если подозревается образование спинальной гематомы, нужно немедленно предпринять надлежащие меры по диагностике и лечению, в том числе рассмотреть вопрос о проведении декомпрессии спинного мозга, даже если такое лечение может не предотвратить неблагоприятные неврологические последствия.

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

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

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

Механические искусственные клапаны сердца. Применение эноксапарина натрия с целью тромбопрофилактики у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца должным образом не изучено. Сообщалось об отдельных случаях тромбоза искусственных клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца, получавших эноксапарин натрия с целью тромбопрофилактики. Наличие факторов, которые могут обуславливать дополнительный риск, включая основное заболевание и недостаточные клинические данные, ограничивают оценку таких случаев. Некоторые из таких случаев наблюдались у беременных женщин, когда тромбоз приводил к смерти матери и плода.

Беременная женщина 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 искусственными клапанами сердца получали эноксапарин натрия (100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки) с целью уменьшения риска тромбозов, у 2 из 8 женщин образовались сгустки крови, которые привели к блокированию клапана и смерти матери и плода. В послерегистрационный период поступали отдельные сообщения о тромбозе клапанов у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших эноксапарин натрия с целью тромбопрофилактики. У беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца существует повышенный риск тромбозов.

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

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек наблюдается увеличение экспозиции эноксапарина натрия, что повышает риск кровотечения. Для таких пациентов рекомендован тщательный клинический мониторинг, также может быть целесообразным биологический мониторинг путем определения анти-Ха-активности (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Эноксапарин натрия не рекомендован к применению пациентам с терминальной стадией заболевания почек (клиренс креатинина < 15 мл/мин) ввиду отсутствия надлежащих данных по популяции, за исключением профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

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

Пациентам с нарушением функции почек умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) степени тяжести коррекции дозы не рекомендуется. Нарушение функции печени. Эноксапарин натрия следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени из-за повышения риска кровотечений. Корректировка дозы по результатам мониторинга уровней анти-Ха-активности ненадежна для пациентов с циррозом печени и не рекомендуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Низкая масса тела. У женщин с низкой массой тела (< 45 кг) и у мужчин с низкой массой тела (< 57 кг) наблюдалось увеличение экспозиции эноксапарина натрия, применявшегося в профилактических дозах (без поправки на массу тела), что повышает риск кровотечений. В этой связи таким пациентам рекомендуется тщательный клинический мониторинг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с ожирением. У пациентов с ожирением отмечается повышенный риск возникновения тромбоэмболии. Безопасность и эффективность применения профилактических доз препарата пациентам с ожирением (ИМТ (индекс массы тела) > 30 кг/м²) не изучены в достаточной степени, и пока нет единого мнения относительно целесообразности корректировки дозы для этой категории пациентов. За этими пациентами следует тщательно наблюдать возможные симптомы тромбоэмболии.

Гиперкалиемия. Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона в надпочечниках, что приводит к гиперкалиемии (см. раздел «Побочные реакции»), особенно у пациентов с сахарным диабетом, ХПН, уже имеющимся метаболическим ацидозом и у пациентов, получающих лекарственные средства, способные повышать уровни калия (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Необходимо периодически контролировать содержание калия в плазме крови, особенно у пациентов с повышенным риском.

Отслеживаемость. Низкомолекулярные гепарины являются биологическими лекарственными средствами. Для улучшения их отслеживания рекомендуется, чтобы медицинские работники записывали торговое название и номер серии введенного препарата в документацию пациента.

Острый генерализованный экзантематозный пустулез. Сообщалось об остром генерализованном экзантематозном пустулезе (ГГЭП) с неизвестной частотой в связи с лечением эноксапарином. При назначении пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих об этих реакциях, эноксапарин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости).

Это лекарственное средство содержит бензиловый спирт, не применяют недоношенным детям и новорожденным. Может вызвать токсические и аллергические реакции у младенцев и детей младше 3 лет.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Нет доказательств того, что эноксапарин проникает через плацентарный барьер во время второго и третьего триместров беременности у людей. Информация относительно первого триместра отсутствует.

Во время исследований на животных никаких признаков фетотоксичности или тератогенности препарата не выявлено (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности»). Проникновение эноксапарина через плаценту у животных было минимальным.

Эноксапарин натрий следует назначать беременным только при установлении врачом четкой потребности в таком лечении.

За беременными женщинами, получающими эноксапарин натрий, необходимо тщательно наблюдать возникновение признаков кровотечения или чрезмерного антикоагулянтного действия, а также следует предостеречь таких пациенток о риске геморрагических осложнений. В целом имеющиеся данные указывают на отсутствие каких-либо доказательств повышенного риска кровотечений, тромбоцитопении или остеопороза у таких пациенток по сравнению с этим риском у небеременных женщин, кроме риска, который наблюдается у беременных с искусственными клапанами сердца (см. раздел «Особенности применения»).

Если планируется эпидуральная анестезия, рекомендуется отменить лечение эноксапарином натрием перед ее выполнением (см. раздел «Особенности применения»).

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

Всасывание эноксапарина натрия при пероральном приеме маловероятно, поэтому его можно применять при кормлении грудью.

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Воздействие эноксапарина натрия на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами отсутствует или незначительное.

Способ применения и дозы

Дозировка.

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

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

У пациентов группы умеренного риска профилактическое лечение эноксапарином натрием следует продолжать не менее 7-10 дней, независимо от состояния восстановления (например подвижности). Профилактику нужно продолжать, пока у пациента больше не будет отмечаться существенно сниженная подвижность.

Для пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений рекомендованная доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, которую желательно вводить за 12 ч до оперативного вмешательства путем подкожной (п/ш) инъекции. Если есть необходимость в начале профилактического применения эноксапарина натрия за более чем 12 часов до

оперативного вмешательства (например, пациент высокого риска, ожидающий отсроченное ортопедическое хирургическое вмешательство), последнюю инъекцию следует применять не позднее чем за 12 часов до оперативного вмешательства и восстановить профилактическое применение спустя 12 часов после оперативного вмешательства.

Для пациентов, подлежащих большому ортопедическому хирургическому вмешательству, рекомендуется длительная тромбопрофилактика – до 5 недель.

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

Профилактика венозных тромбозов у терапевтических пациентов.

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, которую вводят путем п/ш инъекции.

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

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). Эноксапарин натрия необходимо вводить п/к в виде инъекции 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки или в виде инъекций 100 МЕ/кг (1 мг/кг) дважды в сутки.

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

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

Профилактика образования тромбов во время гемодиализа. Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг). Пациентам с высоким риском геморрагических осложнений дозу следует снизить до 50 МЕ/кг (0,5

мг/кг) при наличии двойного сосудистого доступа или до 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) при наличии единого сосудистого доступа.

Во время гемодиализа натрий эноксапарин следует вводить в артериальную часть контура в начале сеанса диализа. Этой дозы, как правило, достаточно для проведения диализа в течение 4 часов. Однако при возникновении фибриновых колец, например, когда сеанс длится дольше обычного, можно ввести дополнительную дозу от 50 МЕ до 100 МЕ/кг (от 0,5 до 1 мг/кг).

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

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

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

Для всех пациентов, не имеющих осложнений, рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты перорально в начальной погрузочной дозе 150-300 мг (пациенты, еще не получавшие ацетилсалициловую кислоту) и поддерживающей дозе 75-325 мг/сут длительно независимо от стратегии лечения.

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

Особенности дозирования препарата пациентам в возрасте ≥ 75 лет приводятся ниже («Пациенты пожилого возраста»).

Пациентам, которым выполняют ЧКВ, в случае введения последней дозы эноксапарина натрия п/ш менее чем за 8 ч до раздувания баллона дополнительные дозы препарата больше не требуются. Если последнее п/к введения лекарственного средства было более чем за 8 ч до раздувания баллона, необходимо ввести в/в болюсно 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг) эноксапарина натрия.

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

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

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

Нарушение функции печени. Доступны только ограниченные данные по применению препарата пациентам с нарушением функции печени (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»), поэтому в отношении этой категории пациентов следует соблюдать осторожность (см. раздел «Особенности применения»).

Нарушение функции почек (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»). Прямой шрифт

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

Таблица 4.

Дозировка для пациентов с тяжелым нарушением функции почек

(клиренс креатинина 15-30 мл/мин)

| Показания | Схема дозирования на центр |
|--|--|
| Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений | 2000 МЕ (20 мг) п/к один раз в сутки |
| Лечение ТГВ и ТЭЛА | 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш один раз в сутки |
| Лечение нестабильной стенокардии и NSTEMI | 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш один раз в сутки |
| Лечение острого STEMI (у пациентов старше 75 лет) | <p>1 × 3000 МЕ (30 мг) в/в болюсно плюс 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш и далее 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш каждые 24 часа</p> <p>Без начального в/в болюса 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш и далее 100 МЕ/кг (1 мг/кг) массы тела п/ш каждые 24 часа</p> |

Рекомендуемая коррекция дозы не относится к применению препарата для гемодиализа.

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

Способ применения. Лекарственное средство ФЛЕНОКС нельзя вводить внутримышечно.

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

Для лечения острого STEMI применение лекарственного средства следует начинать с однократной в/в болюсной инъекции с последующим немедленным

введением.

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

Техника выполнения п/ш инъекции.

При введении лекарственного средства желательно, чтобы пациент находился в положении лежа. Эноксапарин натрий вводится путем глубокой п/ш инъекции.

Во избежание потери препарата при использовании предварительно наполненных шприцев не следует удалять со шприца пузырьки воздуха перед инъекцией. Если необходимо откорректировать количество лекарственного средства, показанное для введения, учитывая массу тела пациента, следует использовать градуированные предварительно наполненные шприцы, позволяющие получить необходимый объем путем удаления избытка перед инъекцией. Пожалуйста, учтите, что в некоторых случаях невозможно получить точную дозу из-за характера градуировки на шприце и тогда необходимо округлить величину объема до ближайшего показателя градуировки.

Вводить лекарственное средство нужно попеременно в левую и правую переднесторонние или заднесторонние стенки живота.

Иглу необходимо вводить на полную длину вертикально в складку кожи, мягко удерживаемую между большим и указательным пальцами. Составку кожи нужно удерживать, пока инъекция не будет завершена. Не следует растирать место инъекции после введения лекарственного средства.

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

Если пациент вводит лекарственное средство самостоятельно, ему следует посоветовать следовать инструкции по самостоятельному ведению лекарственного средства ФЛЕНОКС в шприц-дозе с защитной системой иглы.

В/в (болюсная) инъекция [только при применении лекарственного средства по показанию острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)].

Для лечения острого STEMI применение лекарственного средства следует начинать с однократной в/в болюсной инъекции, с последующим немедленным п/к введением.

Для в/в инъекции можно использовать либо многодозовый флакон, либо предварительно наполненный шприц.

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

Начальный болюс 3000 МЕ (30 мг). Для введения начального болюса 3000 МЕ (30 мг) с помощью градуированного предварительно наполненного шприца необходимо удалить из шприца избыточный объем так, чтобы в шприце осталось всего 3000 МЕ (30 мг). После этого дозу 3000 МЕ (30 мг) можно непосредственно вводить в/в.

Дополнительный болюс при ЧКВ в случае, когда последнее п/о введение лекарственного средства выполняли более чем за 8 часов до раздувания баллона. Для пациентов, которым выполняют ЧКВ, необходимо введение дополнительного в/в болюса 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг), если последнее п/ш введение лекарственного средства выполняли более чем за 8 ч до раздувания баллона.

Чтобы обеспечить точность введения столь небольшого объема, рекомендуется развести лекарственное средство до концентрации 300 МЕ/мл (3 мг/мл).

Набрать нужный объем разбавленного раствора шприцем для введения в систему для в/в инфузий.

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

| | | | |
|------------|--|--|-----|
| Масса тела | Требуемая доза 30 МЕ/кг (0,3 мг/кг) | Объем, который должен быть введен после разведения препарата до конечной концентрации 300 МЕ (3 мг)/мл | |
| кг | МО | мг | мл |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |

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

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

Таблица 5.

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

Введение в артериальную часть диализного контура. Лекарственное средство вводят в артериальную линию диализного контура с целью профилактики образования тромбов в экстракорпоральном кровообращении во время гемодиализа.

Переход из эноксапарина натрия на пероральные антикоагулянты.

Переход из эноксапарина натрия на антагонисты витамина К (АВК). Следует усилить клинический мониторинг и контроль лабораторных показателей для мониторинга эффекта АВК.

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

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

Переход из эноксапарина натрия на прямые пероральные антикоагулянты (ППОА) и обратно. Пациентам, получающим в настоящее время эноксапарин натрия, его следует отменить и начать применение ППОА за 0-2 часа (зависит от инструкции по медицинскому применению каждого ППОА) до того времени, когда необходимо вводить следующую запланированную дозу эноксапарина натрия.

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

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

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

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

Для пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует учесть целесообразность удвоения времени до выполнения пункции/установки или удаления катетера до 24 часов.

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

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

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

Для пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует учесть целесообразность удвоения времени до выполнения пункции/установки или удаления катетера до 48 часов.

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

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

Следовательно, не следует применять эноксапарин натрий в течение, по крайней мере, 4 ч после спинальной/эпидуральной пункции и после удаления катетера. Определение этого интервала времени должно основываться на результатах оценки соотношения «польза/риск», которая должна учитывать как риск тромбоза, так и риск кровотечения при этой процедуре с учетом факторов риска, имеющих у этого пациента.

Дети.

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

Лекарственное средство ФЛЕНОКС содержит бензиловый спирт и не должно применяться новорожденным и недоношенным новорожденным (см. раздел «Особенности применения»).

Передозировка

Симптомы. Непреднамеренная передозировка эноксапарина натрия вследствие в/в, экстракорпорального или п/ш введения может приводить к геморрагическим осложнениям. После перорального приема даже достаточно высоких доз всасывания эноксапарина натрия маловероятно.

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

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

Можно использовать инфузионное введение протамина в дозе 0,5 мг на каждые 100 МЕ (1 мг) эноксапарина натрия, если эноксапарин натрий был введен за более чем 8 ч до применения протамина или если была определена необходимость назначения второй дозы протамина.

Через 12 ч после введения эноксапарина натрия применение протамина может быть ненужным.

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

Побочные эффекты

Действие эноксапарина натрия изучалось у более чем 15000 пациентов, получавших эноксапарин натрий в рамках клинических исследований. Среди них было 1776 случаев применения лекарственного средства для профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедических оперативных вмешательств или оперативных вмешательств на органах брюшной полости у пациентов с повышенным риском тромбоза эмболических осложнений, 1169 случаев применения лекарственного средства для профилактики тромбоза ограниченной подвижностью, 559 случаев применения лекарственного средства для лечения тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее, 1578 случаев применения препарата для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и 10176 случаев применения лекарственного средства. .

Схемы применения эноксапарина натрия в этих клинических исследованиях были разными в зависимости от показаний. Доза эноксапарина натрия для профилактики тромбоза глубоких вен после оперативных вмешательств или

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

В клинических исследованиях нежелательными реакциями, о которых сообщалось наиболее часто, были геморрагические осложнения, тромбоцитопения и тромбоцитоз (см. раздел «Особенности применения» и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже).

Сообщалось об остром генерализованном экзантематозном пустулезе (ГГЭП) в связи с лечением эноксапарином (см. раздел «Особенности применения»).

Другие побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и о которых сообщалось в период послерегистрационного применения лекарственного средства, подробно описаны ниже (знаком «*» отмечены побочные реакции в период послерегистрационного применения лекарственного средства).

Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным). В пределах каждой системы органов побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: геморрагические осложнения, геморрагическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редко: эозинофилия*.

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

Со стороны иммунной системы.

Часто аллергическая реакция.

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок*.

Со стороны нервной системы.

Часто: головные боли*.

Со стороны сосудов.

Редко: спинальная гематома (или нейроаксиальная гематома). Эти реакции приводили к неврологическим расстройствам разной степени тяжести, в том числе к длительному или необратимому параличу (см. раздел «Особенности применения»).

Гепатобилиарные расстройства.

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

Нечасто: гепатоцеллюлярное поражение печени.

Редко: холестатическое поражение печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: крапивница, зуд, эритема.

Нечасто: буллезный дерматит.

Частота неизвестна: острый генерализованный экзантематозный пустулез (ГГЭП)

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

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата.

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

Не часто: местное раздражение, некроз кожи в месте инъекции.

Изменения по результатам обследований.

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

Описание нежелательных реакций.

Геморрагические осложнения. Наблюдались серьезные геморрагические осложнения, зарегистрированные не более чем у 4,2% пациентов (хирургических пациентов). Некоторые из этих случаев были летальными. У хирургических пациентов геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях: если геморрагическое осложнение обуславливало значимое клиническое явление или если оно сопровождалось снижением уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл или требовало переливания 2 или более стандартных единиц препаратов крови. Ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния всегда рассматривались как серьезные.

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

Таблица 6.

| | | | | |
|-----------------|--|--|--|---|
| Система органов | Профилактика у хирургических пациентов по центру | Профилактика у терапевтических пациентов | Лечение у пациентов с ТГВ с ТЭЛА или без нее | Лечение у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q |
|-----------------|--|--|--|---|

| | | | | |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| Кровь и лимфатическая система | <p>Очень часто: геморрагические осложнения^α</p> <p>Редко: ретроперитонеальное кровоизлияние</p> | <p>Часто: геморрагические осложнения^α</p> | <p>Очень часто: геморрагические осложнения^α</p> <p>Нечасто: внутричерепное кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние.</p> | <p>Часто: геморрагические осложнения^α</p> <p>Редко: ретроперитонеальное кровоизлияние</p> |
|-------------------------------|--|--|---|--|

^αТакие как гематома, экхимоз (кроме наблюдаемого в месте инъекции), гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение. шрифт 10

Таблица 7.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз.

| Система органов | Профилактика у хирургических пациентов | Профилактика у терапевтических пациентов | Лечение у пациентов с ТГВ с ТЭЛА или без нее | Лечение у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| Кровь и лимфатическая система | <p>Очень часто: тромбоцитоз^β</p> <p>Часто: тромбоцитопения</p> | <p>Нечасто: тромбоцитопения</p> | <p>Очень часто: тромбоцитоз^β</p> <p>Часто: тромбоцитопения</p> | <p>Нечасто: тромбоцитопения</p> |

^β Увеличение содержания тромбоцитов > 400 г/л. шрифт 10

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

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях. Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важной процедурой. Это позволяет продолжать контролировать соотношение «польза/риск» для этого лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях с помощью национальной системы фармаконадзора.

Срок годности

2 года. Срок годности после открытия флакона – не более 28 дней.

Не применять лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Подкожная инъекция. Не смешивать с другими лекарственными средствами.

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

Упаковка

По 3 мл в многодозовом флаконе; по 1 флакону в пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

АО «Форма».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.