



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФЛЕНОКС FLENOX

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;

2000 анти-Ха МЕ/ 0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;

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;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Группа гепарина. Эноксапарины.

Код АТХ: B01AB05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Эноксапарин – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), в котором разделены антитромботическая и антикоагулянтная активности стандартного гепарина.

Он имеет более высокую анти-Ха активность, чем анти-IIa, и антитромбиновую активность (для эноксапарина соотношение составляет 3,6).

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. Эта пролонгация отображает остаточную антитромбиновую активность.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым проводится последующая коронарная ангиопластика, а также у больных, которым эта процедура не проводится.

В масштабном многоцентровом клиническом исследовании 20479 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, после того как они получили фибринолитическую терапию, были рандомизированно распределены на группы для получения или эноксапарина в виде болюсной внутривенной инъекции 3000 анти-Ха МЕ, следом за которой немедленно подкожно вводили дозу 100 анти-Ха МЕ/кг, потом проводились подкожные инъекции по 100 анти-Ха МЕ/кг каждые 12 часов, или для введения внутривенного нефракционированного гепарина в виде болюсной инъекции 60 МЕ/кг (максимум 4000 МЕ/кг) с последующей постоянной инфузией в дозе, которая была скорректирована в зависимости от показателя активированного частичного тромбопластинового времени. Подкожные инъекции эноксапарина проводились до выписки из стационара или не более 8 дней (в 75% случаев – не менее 6 дней). Половине больных, которые получали гепарин, препарат вводили не менее 48 часов (в 89,5% случаев ≥ 36 часов). Все больные также получали ацетилсалициловую кислоту на протяжении не менее 30 дней. Дозу эноксапарина для больных в возрасте ≥ 75 лет откорректировали: 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МЕ/кг) в виде подкожной инъекции каждые 12

часов без начальной болюсной внутривенной инъекции.

В ходе исследования 4716 (23%) больным была проведена коронарная ангиопластика на фоне антитромботической терапии с применением замаскированных исследуемых препаратов. Больные не получали дополнительные дозы, если с момента последней подкожной инъекции эноксапарина до раздувания баллона прошло менее 8 часов, или же получали болюсную внутривенную инъекцию эноксапарина в дозе 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг), если с момента последней подкожной инъекции эноксапарина до раздувания баллона прошло более 8 часов.

Эноксапарин позволил значительно снизить частоту событий, которые соответствуют первичным конечным точкам (комбинированная конечная точка, которая включает в себя рецидив инфаркта миокарда и летальность по любой причине, которые имели место на протяжении 30-дневного периода наблюдения после включения в исследование: 9,9% в группе эноксапарина по сравнению с 12% в группе нефракционированного гепарина (снижение относительного риска – 17% ($p < 0,001$)). Частота рецидива инфаркта миокарда была значительно ниже в группе эноксапарина (3,4% по сравнению с 5%, $p < 0,001$, снижение относительного риска – 31%). Летальность была ниже в группе эноксапарина, однако разница между группами не была статистически достоверной (6,9% по сравнению с 7,5%, $p = 0,11$).

Преимущество эноксапарина с точки зрения первичной конечной точки показателя было безоговорочным независимо от подгруппы (возраст, пол, локализация инфаркта миокарда, диабет или инфаркт миокарда в анамнезе, тип назначенного тромболитика и промежутков времени между появлением первых клинических признаков и началом лечения).

Эноксапарин продемонстрировал значительное преимущество по сравнению с нефракционированным гепарином с точки зрения первичного критерия эффективности как у больных, которые перенесли коронарную ангиопластику в 30-дневный период после включения в исследование (10,8% по сравнению с 13,9%, 23% снижение относительного риска), так и у больных, которым коронарная ангиопластика не проводилась (9,7% по сравнению с 11,4%, на 15% снижение относительного риска).

Частота возникновения массивных кровотечений до 30-го дня была достоверно выше 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).

Анализ комбинированных критериев, с помощью которых определяли клиническую пользу показал статистически значимое преимущество ($p < 0,0001$) эноксапарина над нефракционированным гепарином: снижение относительного риска на 14% в пользу эноксапарина (11% по сравнению с 12,8%) для комбинированных критериев, которые включали летальный исход, рецидив инфаркта миокарда и тяжелое кровотечение (критерии TIMI) до 30-го дня, и 17% (10,1% в сравнении с 12,2%) для комбинированных критериев, которые включали летальный исход, рецидив инфаркта миокарда и внутричерепное кровоизлияние до 30-го дня.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры препарата оцениваются по изменениям анти-Ха и анти-Па активности в плазме крови во времени в рекомендованных диапазонах доз.

Биодоступность. При подкожном введении эноксапарин всасывается быстро и практически полностью (почти на 100%). Максимальная активность в плазме крови наблюдается в период между 3-им и 4-ым часами после введения.

Эта максимальная активность (выраженная в анти-Ха МЕ) составляет $0,18 \pm 0,04$ (после введения 2000 анти-Ха МЕ), $0,43 \pm 0,11$ (после введения 4000 анти-Ха МЕ) и $1,01 \pm 0,14$ (после введения 10000 анти-Ха МЕ).

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, что

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.

В рекомендованном диапазоне доз фармакокинетика эноксапарина является линейной. Отличия в показателях у отдельного пациента и между пациентами довольно незначительные. После повторного 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 однократном введении. Стабильные уровни активности эноксапарина довольно прогнозируемы при введении однократных доз. После повторного подкожного введения 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки уравновешенное состояние было достигнуто в период между 3-им и 4-ым днем, при этом средняя AUC была на 65% выше, чем та, что наблюдалась при однократном введении, а максимальная и минимальная анти-Ха активность составляла 1,2 и 0,52 анти-Ха МЕ/мл соответственно. В соответствии с показателями фармакокинетики эноксапарина натрия эту разницу в достижении равновесного состояния можно ожидать также и для терапевтического диапазона доз.

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 анти-Ха МЕ/мл после повторного введения дозы 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки.

Распределение. Объем распределения эноксапарина натрия по анти-Ха активности составляет приблизительно 5 л и почти отвечает объему циркулирующей крови.

Метаболизм. Метаболизм эноксапарина происходит преимущественно в печени (путем десульфатизации и деполимеризации).

Выведение. После подкожной инъекции период полувыведения по анти-Ха активности у низкомолекулярных гепаринов является более длительным по сравнению с этим показателем у нефракционированных гепаринов.

Элиминация эноксапарина – монофазная, при этом период полувыведения составляет приблизительно 4 часа после однократного подкожного введения и почти 7 часов при введении повторных доз. Для низкомолекулярных гепаринов характерен более быстрый спад анти-Па активности в плазме крови по сравнению с анти-Ха активностью.

Эноксапарин и его метаболиты выводятся с мочой (ненасыщенный механизм), а также с желчью.

Почечный клиренс веществ с анти-Ха активностью составляет 10% введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных метаболитов – 40% дозы.

Группы повышенного риска

Пациенты пожилого возраста. Поскольку в этой возрастной категории наблюдается физиологическое снижение функции почек, то элиминация более медленная. Это не влияет на дозирование или на режим введения при профилактическом лечении.

У пациентов старше 75 лет очень важно систематически контролировать функцию почек с помощью формулы Кокрофта перед началом лечения препаратами НМГ.

Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина >30 мл/мин). В отдельных случаях может быть полезным проведение мониторинга анти-Ха активности с целью исключения возможности передозировки, если эноксапарин применять в лечебных дозах.

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах, которые сопровождаются умеренным и высоким тромбогенным риском;
- профилактика тромбоза глубоких вен у пациентов, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями: сердечная недостаточность III или IV класса по классификации NYHA, острая дыхательная недостаточность, острое инфекционное или ревматическое заболевание, при наличии

- по крайней мере еще одного фактора риска венозной тромбоэмболии;
- профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения во время проведения гемодиализа (процедура в среднем длится приблизительно до 4 часов);
- лечение диагностированного тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии и не имеет тяжелых клинических симптомов, за исключением тромбоэмболии легочной артерии, которая требует лечения тромболитическим средством или хирургического вмешательства;
- лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда без зубца Q в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом/элевацией сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым возможно дальнейшее применение коронарной ангиопластики, а также у больных, которым данная процедура не проводится.

Способ применения и дозы

1 мг (0,01 мл) эноксапарина натрия соответствует приблизительно 100 единицам активности анти-Ха МЕ. Фленокс следует вводить подкожно при профилактическом и лечебном применении за исключением следующих случаев:

- применение препарата для антикоагуляции в практике гемодиализа;
- лечение пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, которым необходимо внутривенное болюсное введение.

Фленокс не разрешается вводить внутримышечно. Препарат рекомендован к применению только взрослым пациентам.

Техника подкожного введения. Заполненные производителем шприцы готовы к непосредственному использованию. 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.*

Подкожную инъекцию препарата Фленокс лучше выполнять, когда пациент находится в положении лежа. Вводить препарат в подкожно-жировую ткань переднебоковой или заднебоковой поверхности брюшной стенки, попеременно в левый и правый 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.

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

Лечение начинают с внутривенной болюсной инъекции, после чего немедленно проводить подкожную инъекцию. Для проведения внутривенного болюса из заполненного производителем градуированного шприца с препаратом Фленокс, который содержит 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МЕ), 60 мг (0,6 мл; 6000 анти-Ха МЕ) или 80 мг (0,8 мл; 8000 анти-Ха МЕ), необходимо удалить лишнее количество препарата, чтобы в шприце осталась доза 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МЕ).

Эту 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.

В условиях стационара препарат Фленокс можно использовать для:

- получения дозы 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) для первой подкожной инъекции, которую необходимо провести следом за внутривенной болюсной инъекцией, а также дальнейших доз 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг), которые необходимо вводить подкожно каждые 12 часов;
- получения дозы 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг) для внутривенного болюсного введения больным, которым проводится последующая коронарная ангиопластика.

В течение всего периода лечения следует регулярно контролировать количество тромбоцитов, поскольку существует риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ).

Профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах, которые сопровождаются умеренным и высоким тромбогенным риском.

Как общее правило, эти рекомендации относятся к хирургическим процедурам, которые проводятся под общей анестезией.

В случае спинальной и эпидуральной анестезии следует взвесить пользу от введения эноксапарина перед операцией и теоретически повышенный риск развития спинальной гематомы (см. раздел «Особые указания»).

- *Схема введения.* Препарат Фленокс вводить 1 раз в сутки подкожно.
- *Доза.* Дозу следует определять на основе оценки риска, который имеет конкретный пациент, и вида хирургического вмешательства.

Хирургические операции, сопровождающиеся умеренным риском тромбообразования.

Во время операций, которые сопровождаются умеренным риском тромбообразования, и у пациентов, не имеющих высокого риска тромбоэмболии, эффективная профилактика обеспечивается ежедневным введением препарата Фленокс в дозе 20 мг (0,2 мл; 2000 анти-Ха МЕ). Режим дозирования, который был исследован, предусматривает введение первой инъекции за 2 часа до операции.

Хирургические операции, сопровождающиеся высоким риском тромбообразования.

Операции на тазобедренном, коленном суставах.

Доза препарата Фленокс составляет 40 мг (0,4 мл 4000 анти-Ха) один раз в сутки.

Режим дозирования, который был исследован, предусматривает введение первой инъекции 4000 анти-Ха МЕ (полная доза) за 12 часов перед операцией или первой инъекции 2000 анти-Ха МЕ (половина дозы) за 2 часа перед операцией.

Другие ситуации.

Если существует повышенный риск венозной тромбоэмболии, связанный с видом хирургического вмешательства (особенно при онкологических операциях) и/или с анамнезом пациента (если он перенес случаи венозной тромбоэмболии), следует вводить такую же профилактическую дозу, как и при ортопедических операциях с высоким риском, таких как операции на тазобедренном, коленном суставах.

- *Продолжительность лечения.*

Лечение НМГ следует продолжать совместно с наложением обычных компрессионных эластичных повязок на ноги, пока пациент сможет полноценно и активно передвигаться:

- при общих операционных вмешательствах лечение НМГ должно продолжаться менее 10 дней, пока у пациента существует риск развития венозной тромбоэмболии (см. раздел «Особые указания»);
- была установлена терапевтическая польза профилактического лечения эноксапарином в дозе 4000 анти-Ха МЕ/сут в течение 4-5 недель после операции на коленном суставе;
- если пациент все еще имеет риск венозной тромбоэмболии после рекомендованной продолжительности лечения, следует рассмотреть возможность продолжения профилактической терапии, в частности введение пероральных антикоагулянтов.

Следует отметить, что клиническая польза длительного лечения низкомолекулярными гепаринами или пероральными антикоагулянтами не исследовалась.

Профилактика тромбоза глубоких вен у пациентов, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями.

Рекомендованная доза препарата Фленокс составляет 40 мг (0,4 мл; 4 000 анти-Ха МЕ) 1 раз в сутки подкожно. Фленокс назначать минимум на 6 дней, длительность лечения – не более 14 дней. Если риск возникновения венозной тромбоэмболии все еще сохраняется, следует проводить длительное профилактическое лечение с применением пероральных антикоагулянтов.

Профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения во время проведения гемодиализа.

Препарат вводить внутрисосудисто (во внутриартериальный катетер или диализный контур).

Для больных, которые получают повторные сеансы гемодиализа, профилактика свертывания крови в экстракорпоральной системе очищения крови обеспечивается введением начальной дозы 100 анти-Ха МЕ/кг во внутриартериальный катетер или диализный контур в начале сеанса.

Эта доза вводится внутрисосудисто в виде однократной болюсной инъекции. Антикоагулянтного эффекта этой дозы, как правило, достаточно для проведения сеанса гемодиализа, который длится 4 часа или меньше. Она может потом корректироваться с учетом значительных индивидуальных колебаний ответа.

Максимальная рекомендованная доза составляет 100 анти-Ха МЕ/кг.

Для гемодиализных пациентов из группы высокого риска кровотечений (особенно при диализе в пре- и постоперативном периоде) или с активным кровотечением, во время сеансов диализа можно применять дозу 50 анти-Ха МЕ/кг (двойной сосудистый доступ) или 75 анти-Ха МЕ/кг (один сосудистый доступ).

Лечение диагностированного тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии и не имеет тяжелых клинических симптомов.

Любое подозрение на возникновение тромбоза глубоких вен следует немедленно подтвердить с помощью соответствующих методов исследования.

Дозирование.

Фленокс назначать подкожно 2 раза в сутки в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг каждые 12 часов.

У пациентов с массой тела более 100 кг и меньше 40 кг коррекция дозы НМГ не изучалась. НМГ может быть менее эффективным у пациентов с массой тела более 100 кг и приводить к повышенному риску возникновения кровотечений у пациентов с массой тела меньше 40 кг.

Поэтому необходимо тщательно контролировать клиническое состояние этих пациентов.

Продолжительность лечения тромбоза глубоких вен.

При лечении с применением низкомолекулярного гепарина следует как можно скорее перейти на прием пероральных антикоагулянтов, если отсутствуют противопоказания. Продолжительность лечения НМГ не должна превышать 10 дней, включая время, которое необходимо для достижения равновесного состояния пероральными коагулянтами, за исключением тех случаев, когда тяжело достичь равновесного состояния. Поэтому терапию пероральными антикоагулянтами следует начинать как можно раньше.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

Рекомендованная разовая доза препарата Фленокс составляет 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) подкожно через каждые 12 часов; одновременно назначать ацетилсалициловую кислоту перорально (рекомендованные дозы: от 75 до 325 мг перорально после начальной нагрузочной дозы 160 мг).

Продолжительность лечения – по меньшей мере 2-8 суток, до клинической стабилизации состояния пациента.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым проводят последующую

коронарную ангиопластику, а также у больных, которым данную процедуру не проводят.

Начальная внутривенная болюсная инъекция препарата Фленокс проводится в дозе 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МЕ). После чего подкожно вводить 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) на протяжении 15 минут, потом каждые 12 часов (для первых двух подкожных инъекций максимальная суммарная доза составляет 10000 анти-Ха МЕ).

Первую дозу препарата Фленокс следует вводить в любое время за 15 минут до или через 30 минут после начала тромболитической терапии.

Рекомендованная длительность лечения составляет 8 дней или, пока пациента не выпишут из стационара, если госпитализация продолжается менее 8 дней.

Сопутствующая терапия: после появления симптомов следует как можно быстрее начинать прием ацетилсалициловой кислоты и продолжать в дозе 75-325 мг в день на протяжении не менее 30 дней, если не показано другое.

Больные, которым проводится коронарная ангиопластика:

- если со времени последнего подкожного введения препарата Фленокс до раздувания баллона прошло менее 8 часов, дополнительное введение препарата не требуется;
- если со времени последнего подкожного введения препарата Фленокс до раздувания баллона прошло более 8 часов, необходимо провести внутривенную болюсную инъекцию 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг) препарата Фленокс. Для обеспечения точности объемов, которые вводятся инъекционно, рекомендуется развести препарат до 300 анти-Ха МЕ/мл (0,3 мл (3000 анти-Ха МЕ) развести в 10 мл растворителя (0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы)) (см. таблицу).

Объемы, которые необходимы для инъекционного введения, когда разведение осуществляется для больных, которым проводится коронарная ангиопластика

Масса тела, кг	Необходимая доза, анти-Ха МЕ	Объем, необходимый для инъекционного введения, при разведении до 300 МЕ/мл (т.е. 0,3 мл (3000 анти-Ха МЕ) препарата Фленокс, разведенные в 10 мл растворителя)), мл
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

Пациентам с 75 лет, которые находятся на лечении по поводу острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, начальную внутривенную болюсную инъекцию не проводят. Каждые 12 часов им следует подкожно вводить дозу 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МЕ/кг) (только для первых двух инъекций максимальная суммарная доза составляет 75 мг (7500 анти-Ха МЕ)).

Побочные таъсирлари

Были зарегистрированы случаи значительных геморрагических осложнений, некоторые из них были летальными. Наблюдались внутричерепные и ретроперитонеальные кровоизлияния. Также регистрировались случаи геморрагических осложнений (кровоотечения), таких как гематома, экхимоз в местах, отличных от места инъекции, гематома раны, гематурия, носовое кровоотечение и желудочно-кишечное кровоотечение. Геморрагические проявления, главным образом связанные:

- с *сопутствующими факторами риска*: органическими поражениями со склонностью к кровоотечениям и определенными комбинациями лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»), возрастом, почечной недостаточностью, низкой массой тела;
- с *несоблюдением терапевтических рекомендаций*, в частности таких, которые касаются длительности лечения и корректирования дозы в соответствии с массой тела (см. раздел «Особые указания»).

Зарегистрированы случаи спинальной гематомы после введения низкомолекулярного гепарина во время спинальной анестезии, аналгезии или эпидуральной анестезии.

Эти побочные реакции вызывали неврологические изменения разной степени тяжести, в том числе длительный и постоянный паралич (см. раздел «Особые указания»).

После подкожного введения возможно образование гематомы на месте введения инъекции. Были зарегистрированы случаи боли в месте инъекции, других реакций, включая раздражение, отек в месте инъекции, гиперчувствительность, воспаление и образование узелков. Этот риск повышается, если не соблюдается рекомендованная техника проведения инъекции или применяются несоответствующие средства для ее проведения. Воспалительные узелки в месте инъекции, которые проходят через несколько дней, могут возникать вследствие воспаления. Однако это не требует прекращения терапии.

Зарегистрирована тромбоцитопения. Существует два ее типа:

- тип I, т.е. наиболее распространенные случаи, обычно умеренной степени (количество тромбоцитов более $100000/\text{мм}^3$), появляются на ранних этапах (до 5 дня) и не требуют прекращения лечения;
- тип II, т.е. нечастые случаи тяжелой иммуноаллергической тромбоцитопении – гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз был осложнен инфарктом органов или ишемией конечностей. Ее распространенность мало исследована (см. раздел «Особые указания»).

Возможно бессимптомное и обратимое повышение уровня тромбоцитов.

Зарегистрированы случаи некроза кожи при применении гепаринов. Им может предшествовать появление пурпуры или инфильтрированных и болезненных эритематозных пятен. В таких случаях следует немедленно прекратить терапию.

Возникали проявления системных аллергических реакций (анафилактические/анафилактоидные реакции) или реакций со стороны кожи (крапивница, зуд, эритема, буллезные высыпания), которые в определенных случаях могли приводить к прекращению лечения.

Как и с нефракционированными гепаринами, не исключена возможность развития остеопороза при продлении срока лечения.

Нефракционированные гепарины могут вызывать гипоальдостеронизм, который приводит к увеличению плазменных уровней калия. Может возникнуть клинически значимая гиперкалиемия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом.

Кратковременное повышение уровней трансаминаз.

Сообщалось о нескольких случаях развития гиперкалиемии.

Наблюдались случаи васкулита, связанного с повышенной чувствительностью кожи.

Наблюдалась гиперэозинофилия отдельно или одновременно с кожными реакциями, которая приводила к прекращению лечения.

Противопоказания

Для доз 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;

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

Это лекарственное средство нельзя применять в таких случаях:

- повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины (НМГ);
- наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) типа II, вызванной применением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (см. раздел «Особые указания»);
- геморрагические проявления или склонность к кровотечению, связанное с нарушением гемостаза (исключением для этого противопоказания может быть синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, если он не связан с лечением гепарином (см. раздел «Особые указания»);
- органические поражения органов со склонностью к кровотечению;
- клинически значимое активное кровотечение;
- активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
- больным, которые получают гепарин для лечения, а не для профилактики, местно-регионарная анестезия при плановых хирургических вмешательствах не применяется.

Для доз 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;

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

Это лекарственное средство в общем не рекомендовано в таких случаях:

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, см. раздел «Особые указания»);
- в первые 24 часа после внутримозгового кровоизлияния.

Кроме того, этот препарат *желательно не назначать* в профилактических дозах пациентам старше 65 лет в комбинации с такими лекарственными средствами (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»):

1. Ацетилсалициловая кислота в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах.
2. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (системное применение).
3. Декстран 40 (парентеральное применение).

Для доз 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

Это лекарственное средство нельзя применять в таких случаях:

- внутримозговое кровоизлияние.
- в связи с отсутствием соответствующих данных препарат не применять больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта, 30 мл/мин), за исключением пациентов, находящихся на диализе. Больным с тяжелой почечной недостаточностью следует назначать нефракционированный гепарин.

Для проведения расчета по формуле Кокрофта необходимо иметь данные последнего измерения массы тела больного (см. раздел «Особые указания»).

- спинальная или эпидуральная анестезия не должны ни в коем случае применяться у больных, находящихся на лечении НМГ.

Не рекомендуется применять препарат в следующих случаях:

- острый обширный ишемический инсульт головного мозга с потерей сознания или без. Если инсульт вызван эмболией, в первые 72 часа после инсульта эноксапарин

применять нельзя; эффективность лечебных доз НМГ все еще не определена, независимо от причины, обширности поражения или тяжести клинических проявлений инфаркта головного мозга;

- острый инфекционный эндокардит (кроме некоторых заболеваний сердца, вызванных эмболией);
- почечная недостаточность легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин).

Кроме того, этот препарат *вообще не рекомендуется* назначать в комбинации с такими средствами (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»):

1. Ацетилсалициловая кислота в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах.
2. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (*системное применение*).
3. Декстран 40 (*парентеральное применение*).

Лекарственные взаимодействия

Определенные лекарственные средства или терапевтические классы могут способствовать развитию гиперкалиемии: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные гепарины), циклоспорин и такролимус, триметоприм.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от связанных с ней факторов риска.

Риск ее возникновения возрастает, если вышеуказанные лекарственные средства применять одновременно.

Больные пожилого возраста (старше 65 лет).

Нежелательные комбинации.

С ацетилсалициловой кислотой в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах (и по аналогии другие салицилаты): повышенный риск возникновения кровотечения (угнетение салицилатами функции тромбоцитов и поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта). Следует применять жаропонижающие, обезболивающие средства, не принадлежащие к салицилатам (например, парацетамол).

С нестероидными противовоспалительными средствами, включая кеторолак (*системное применение*): повышенный риск возникновения кровотечения (угнетение НПВС функции тромбоцитов и поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта). Если невозможно избежать одновременного применения, следует проводить тщательное клиническое наблюдение.

С Декстраном 40 (*парентеральное применение*): повышенный риск возникновения кровотечения (угнетение декстраном 40 функции тромбоцитов).

Комбинации, требующие мер предосторожности.

С пероральными антикоагулянтами: усиление антикоагуляционного эффекта. При замене гепарина пероральным антикоагулянтом следует усилить клиническое наблюдение.

Комбинации, которые необходимо учитывать.

С ингибиторами агрегации тромбоцитов (другие, чем ацетилсалициловая кислота в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах; НПВС): абсиксимаб,

ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах при кардиологических и неврологических показаниях, берапрост, клопидрогель, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан: повышенный риск возникновения кровотечения.

Пациенты до 65 лет.

Комбинации, которые необходимо учитывать.

Комбинированное применение лекарственных средств, влияющих на различные фазы гемостаза, повышает риск возникновения кровотечения. Таким образом, независимо от

возраста больного следует проводить постоянный мониторинг клинической картины и при необходимости выполнять лабораторные анализы, когда назначают профилактические дозы НМГ одновременно с пероральными антикоагулянтами, ингибиторами агрегации тромбоцитов (*абсиксимаб, НПВС, ацетилсалициловая кислота* в любой дозе, *клопидогрель, системные глюкокортикостероиды, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан*) и тромболитическими средствами.

Несовместимость. Не смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Препарат не разрешается вводить внутримышечно.

Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми препаратами, поскольку они отличаются молекулярной массой, удельными значениями активности против фактора Ха, дозировкой.

Нужно уделять внимание и придерживаться конкретных способов применения, рекомендованных для каждого из препаратов низкомолекулярных гепаринов.

Меры предосторожности при применении.

Кровотечение.

Как и при лечении антикоагулянтами, может возникать кровотечение (см. раздел «Побочные действия»). В случае возникновения кровотечения следует установить его причину и начать соответствующее лечение.

Функция почек.

Перед началом лечения низкомолекулярным гепарином очень важно оценить функцию почек, в частности у больных старше 75 лет, путем определения клиренса креатинина с помощью формулы Кокрофта и последних показателей измерения массы тела.

У пациентов мужского пола: клиренс креатинина = $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 0,814 \times \text{сывороточный креатинин}$, где возраст выражается в годах, масса тела — в кг, а сывороточный креатинин — в мкмоль/л.

Для пациенток эта формула должна быть скорректирована путем умножения полученного результата на 0,85.

Если сывороточный креатинин выражается в мг/мл, полученное значение необходимо умножить на коэффициент 8,8.

Применение НМГ в лечебных дозах противопоказано пациентам с диагностированной тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина примерно 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Угнетение секреции альдостерона.

Гепарин может угнетать секрецию альдостерона надпочечниками, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предварительно существующим метаболическим ацидозом, повышенным уровнем калия в плазме крови, а также у пациентов, принимающих препараты калия. Риск гиперкалиемии повышается с длительностью терапии, но обычно является обратимым. У пациентов с повышенным риском этого осложнения уровень калия в плазме крови необходимо измерить до начала лечения гепарином и регулярно контролировать в дальнейшем, особенно если лечение продлено более 7 дней.

Лабораторные показатели.

— Контроль количества тромбоцитов.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ).

Существует риск возникновения серьезной, иногда тромбогенной, гепарин-индуцированной тромбоцитопении (которая также наблюдалась при применении нефракционированного гепарина и реже — при применении НМГ) иммунного происхождения — ГИТ II типа (см. раздел «Побочные действия»).

В связи с наличием такого риска необходимо определять количество тромбоцитов независимо от терапевтических показаний и применяемой дозы.

Определение количества тромбоцитов необходимо проводить до введения препарата или не позже чем через 24 ч после начала лечения, а потом — два раза в неделю в течение всего периода лечения.

Если подтверждена необходимость длительного лечения в некоторых особых случаях (например при операции на коленном суставе, в течение второго и третьего триместров беременности у женщин из группы риска (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»), следует проводить анализ на количество тромбоцитов 2 раза в неделю в течение первого месяца лечения (период наибольшего риска) и 1 раз в неделю до прекращения лечения.

Следует заподозрить возникновение ГИТ, если количество тромбоцитов не превышает $150\ 000/\text{мм}^3$ и/или если наблюдается уменьшение количества тромбоцитов на 30-50%, по сравнению с предыдущим анализом крови. ГИТ развивается, преимущественно, с 5 по 21-й день после начала лечения гепарином (наиболее часто возникает приблизительно на 10 день).

Однако у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией в анамнезе это осложнение может возникать и значительно раньше. Единичные случаи наблюдались также и после 21-го дня лечения. Следует стараться выявить пациентов с таким анамнезом путем детального опроса перед началом лечения.

Кроме того, риск появления рецидива при повторном применении гепарина наблюдается в течение многих лет, а иногда остается навсегда (см. раздел «Противопоказания»).

Во всех случаях возникновения ГИТ является неотложным состоянием, которое требует консультации со специалистом.

Любое значительное уменьшение количества тромбоцитов (на 30-50% по сравнению с исходными показателями) является предупредительным сигналом, даже если показатель не достиг критического уровня. Если наблюдается снижение количества тромбоцитов, то во всех случаях должны быть приняты следующие меры:

- 1) немедленное повторное проведение подсчета количества тромбоцитов для получения подтверждения;
- 2) прекращение лечения гепарином, если полученные результаты подтверждают снижение количества тромбоцитов или даже указывают на его увеличение, если другой очевидной причины этого не выявлено.

Для проведения теста на агрегацию тромбоцитов *in vitro* и иммунологического исследования, образец крови необходимо поместить в пробирку с цитратным раствором. Однако при таких условиях немедленные меры, которые необходимо принять, основываются не на результатах теста на агрегацию тромбоцитов *in vitro* или иммунологического исследования, при проведении которого возникают трудности, поскольку существует только несколько специализированных лабораторий, которые могут проводить такие тесты, а их результаты можно получить, в лучшем случае, только через несколько часов. Однако эти исследования необходимы, поскольку могут помочь диагностировать подобное осложнение, или риск возникновения тромбоза при продолжении лечения гепарином очень высокий;

- 3) профилактика или лечение тромбоэмболических осложнений, связанных с ГИТ.

Если продолжение антикоагулянтной терапии является очень важным, гепарин следует заменить на антитромботическое средство, принадлежащее к другой химической группе, например, натрия данапарид или гирудин, назначенный в лечебных или профилактических дозах индивидуально для каждого пациента.

Переход на пероральные антикоагулянты может проводиться только после того, как количество тромбоцитов вернулось к норме, поскольку существует при применении пероральных антикоагулянтов риск ухудшения течения тромбоза.

- Замена гепарина на пероральные антикоагулянты.

Следует проводить более интенсивный клинический мониторинг и лабораторные исследования (протромбиновое время, выраженное через международное

нормализованное соотношение (МНС) или контролировать эффекты, вызванные пероральными антикоагулянтами.

Поскольку существует определенный промежуток времени, пока пероральный антикоагулянт достигнет максимума своего действия, следует продолжать введение гепарина в постоянной дозе столько, сколько нужно, чтобы МНС в двух последовательно выполненных анализах оставалось в необходимых терапевтических пределах.

• *Мониторинг антифактор-Ха активности.*

Большинство клинических исследований, которые показали эффективность НМГ, были проведены с применением доз, рассчитанных в зависимости от массы тела больного и без специального мониторинга лабораторных показателей, поэтому польза проведения лабораторных исследований для оценки эффективности НМГ пока не определена. Однако мониторинг анти-Ха активности может быть полезным для уменьшения риска возникновения кровотечения в определенных клинических ситуациях, которые чаще связаны с риском передозировки.

Эти ситуации преимущественно касаются лечебных показаний к применению НМГ и возникают из-за доз, которые вводятся пациентам с:

- легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина примерно 30-60 мл/мин, рассчитанный по формуле Кокрофта). Поскольку НМГ выводится преимущественно с мочой, в отличие от стандартного нефракционированного гепарина, в случае любой почечной недостаточности может возникать относительная передозировка. Тяжелая почечная недостаточность является противопоказанием к применению НМГ в лечебных дозах (см. раздел «Противопоказания»);
- значительными отклонениями массы тела от нормы (очень маленькая масса тела и даже кахексия, ожирение);
- кровотечениями неясной этиологии.

В отличие от этого мониторинг лабораторных показателей не рекомендован при применении профилактических доз, если НМГ применять согласно терапевтическим рекомендациям (в частности, продолжительности лечения) или при проведении гемодиализа.

Чтобы выявить возможную кумуляцию гепарина при повторном введении препарата, рекомендуется в случае необходимости проводить забор крови в момент наивысшей активности препарата (основываясь на имеющихся данных), то есть примерно через 4 часа после проведения третьей инъекции, если лекарственное средство вводится в виде подкожных инъекций 2 раза в сутки.

Вопрос о проведении повторных исследований анти-Ха активности с целью определения уровней гепарина в крови, например, через каждые 2 или 3 дня, следует решать индивидуально, в зависимости от результатов предыдущего исследования. Следует также рассмотреть возможность коррекции дозы НМГ.

Анти-Ха активность, которая наблюдается, зависит от вида НМГ и режимов дозирования. По информации, основанной на существующих данных, среднее значение ($\pm$ стандартное отклонение), которое наблюдалось через 4 часа после 7-й инъекции эноксапарина в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг/на инъекцию два раза в сутки, составляло $1,2 \pm 0,17$ анти-Ха МЕ/мл.

Это среднее значение было рассчитано в клинических исследованиях, во время которых изучение анти-Ха активности проводилось хромогенным амидолитическим методом.

• *Контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).*

Некоторые НМГ вызывают умеренное увеличение показателя АЧТВ. Поскольку клиническое значение этого теста не установлено, нет необходимости проводить мониторинг лечения с его учетом.

Спинальная/эпидуральная анестезия у пациентов, получающих профилактическое лечение НМГ.

- Как и другие антикоагулянты, НМГ при применении во время спинальной/эпидуральной анестезии редко могут приводить к возникновению

гематомы спинного мозга и длительного или постоянного паралича.

Риск спинальной гематомы выше в случае эпидуральной анестезии с применением катетера по сравнению со спинальной анестезией.

Риск этих редких явлений может возрасти при длительном послеоперационном использовании эпидуральных катетеров.

Если врач принимает решение о назначении антикоагулянтов на фоне проведения эпидуральной/спинальной анестезии, необходимо соблюдать чрезвычайную бдительность и осуществлять частый контроль для выявления любых признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боль по срединной линии спины, нарушения чувствительных и двигательных функций (онемение или слабость нижних конечностей), дисфункция кишечника и/или мочевого пузыря. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости немедленно сообщать своему врачу о возникновении у них каких-либо из вышеперечисленных признаков или симптомов. Если подозреваются признаки или симптомы спинальной гематомы, необходимо начать неотложные диагностические и лечебные мероприятия, в том числе вмешательство по декомпрессии спинного мозга.

- Если предоперационное лечение НМГ является необходимым (пациенты, которые долгое время прикованы к постели, травма) и если польза от местной/региональной спинальной анестезии была тщательно взвешена, пациентам, которые получили перед операцией инъекции НМГ, может проводиться такая анестезия при условии, что между инъекцией гепарина и спинальной анестезией прошло не менее 12 часов.

Рекомендуется тщательный мониторинг неврологического статуса пациента, помня о риске гематомы спинного мозга.

Почти у всех пациентов профилактическое лечение НМГ можно начинать через 6-8 часов после анестезии или удаления катетера, с контролем неврологического статуса.

Особенно осторожными следует быть при одновременном лечении другими препаратами, которые могут влиять на систему гемостаза (в частности нестероидными противовоспалительными средствами, ацетилсалициловой кислотой).

Ситуации, которые сопровождаются определенным риском.

Контроль за проведением лечения необходимо повысить в следующих случаях:

- печеночная недостаточность;
- язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта или любое другое органическое поражение с вероятностью возникновения кровотечения;
- сосудистое хориоретинальное заболевание;
- после хирургического вмешательства на головном и/или спинном мозге;
- поясничная (люмбальная) пункция, поскольку существует риск внутреннего спинномозгового кровотечения, если возможно, проведение пункции следует отложить;
- при одновременном приеме других лекарств, влияющих на гемостаз (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Хотя все концентрации различных низкомолекулярных гепаринов выражаются в международных единицах (МЕ) анти-Ха активности, их эффективность связана не только с их анти-Ха активностью. Замена одного режима дозирования НМГ на другой может быть опасной, поскольку каждый режим был испытан в специальных клинических исследованиях. Поэтому необходима большая осторожность и соблюдение инструкций для применения каждого препарата.

Предостережение.

Риск кровотечения.

Следует придерживаться рекомендуемых режимов дозирования (дозирование и продолжительность лечения).

Несоблюдение этих рекомендаций может привести к возникновению кровотечения, особенно у больных из группы повышенного риска (пациенты пожилого возраста,

больные с почечной недостаточностью).

Случаи серьезного кровотечения наблюдались:

- у пациентов пожилого возраста, в частности вследствие возрастного ухудшения функции почек;
- у пациентов с почечной недостаточностью;
- если масса тела меньше 40 кг;
- если терапия проводится дольше рекомендованного срока лечения, который составляет 10 дней;
- при невыполнении терапевтических рекомендаций, в частности относительно продолжительности лечения и коррекции лечебных доз с учетом массы тела;
- при одновременном приеме других лекарств (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Инъекции эноксапарина, как и любого другого антикоагулянта, необходимо применять с осторожностью при состояниях, для которых свойственна повышенная вероятность возникновения кровотечений, таких как нарушение гемостаза, наличие пептической язвы в анамнезе, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемая артериальная гипертензия, диабетическая ретинопатия, недавно перенесенное нейрохирургическое или офтальмологическое хирургическое вмешательство.

В любом случае необходимо тщательно контролировать состояние пациентов пожилого возраста и/или больных с почечной недостаточностью, а также если лечение продолжается более 10 дней.

Анализ на определение анти-Ха активности в некоторых случаях может быть полезным для выявления кумуляции препарата (см. раздел «Особые указания»).

Риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ).

Если у пациента, получающего НМГ (в лечебных или профилактических дозах), возникнет тромбоэмболическое осложнение:

- ухудшение течения тромбоза, лечение которого проводится;
- флебит;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- острая ишемия нижних конечностей;
- или даже инфаркт миокарда или ишемический инсульт.

всегда следует помнить о вероятности возникновения ГИТ и немедленно определить количество тромбоцитов (см. раздел «Особые указания»).

Процедуры реваскуляризации коронарных артерий.

Для ограничения риска развития кровотечения у пациентов, которым проводится ангиопластика коронарных артерий с целью лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q или острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, следует строго придерживаться рекомендуемых промежутков времени между введениями эноксапарина. Важное значение имеет достижение гемостаза в месте инъекции после проведения ангиопластики коронарных артерий. В случае применения специальных средств закрытия сосуда (гемостатических устройств) следует немедленно удалить проводник. В случае осуществления ручной компрессии проводник необходимо удалить через 6 часов после последнего подкожного/внутривенного введения эноксапарина. При продолжении лечения с применением эноксапарина следующую инъекцию следует осуществлять не ранее чем через 6-8 часов после удаления проводника. Необходимо следить за местом пункции кожи на наличие какого-либо признака кровотечения или гематомы.

Наличие механических клапанов сердца из искусственных материалов.

Применение эноксапарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца специально не исследовалось.

Однако у пациентов с протезированными клапанами сердца, получавших эноксапарин с

целью профилактики тромбоэмболических осложнений, в отдельных случаях наблюдался тромбоз.

Беременные женщины.

В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших эноксапарин в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг два раза в сутки с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений, у 2-ух из 8-ми женщин развился тромбоз, который привел к обструкции клапана и летальному исходу у матери и ребенка. Также в период послерегистрационного надзора поступали сообщения о единичных случаях тромбоза у беременных женщин с протезированными клапанами сердца, получавших эноксапарин с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Таким образом, риск тромбоэмболических осложнений у этих пациентов может быть выше.

Кровотечения у людей пожилого возраста.

У пожилых людей не отмечается повышенной тенденции к кровотечениям в пределах профилактического диапазона доз. Пациенты пожилого возраста (особенно пациенты старше 80 лет) могут находиться в группе повышенного риска возникновения осложнений, связанных с кровотечениями в терапевтическом диапазоне доз. При лечении острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST увеличение явлений кровотечений отмечалось у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет, указывая на то, что эти пациенты могут попадать в группу особого риска кровотечений. Рекомендуются тщательный клинический мониторинг.

Почечная недостаточность.

Пациенты с почечной недостаточностью подпадают под возросшее влияние эноксапарина, что повышает риск кровотечений. Поскольку влияние эноксапарина существенно повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), рекомендуется коррекция дозы в терапевтическом и профилактическом диапазоне доз. Хотя нет рекомендаций по коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью средней (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), рекомендуется осуществлять тщательный клинический мониторинг. При лечении острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST данные у пациентов с уровнем креатинина выше 220 и 175 мкмоль/л для мужчин и женщин соответственно ограничены.

Низкая масса тела.

У женщин с низкой массой тела (<45 кг) и мужчин с низкой массой тела (<57 кг) отмечалось возросшее влияние эноксапарина в профилактическом диапазоне доз (не корректировались по массе тела), что может привести к высокому риску возникновения кровотечений. Таким образом, рекомендуется осуществлять тщательный клинический мониторинг этих пациентов.

Мониторинг.

Оценка риска и клинический мониторинг являются лучшими предикторами риска потенциальных кровотечений. Обычно нет необходимости в обычном мониторинге активности анти-Ха. Тем не менее, мониторинг анти-Ха активности можно рассматривать у тех пациентов, которые получают НМГ, а также имеют повышенный риск кровотечений (например, у пациентов с почечной недостаточностью, пациентов пожилого возраста и пациентов с граничными значениями массы тела) или активное кровотечение.

Лабораторные анализы.

В дозах, используемых для профилактики венозной тромбоэмболии, эноксапарин натрия не влиял существенно ни на время кровотечения и общие анализы свертывания крови, ни на агрегацию тромбоцитов или связывание фибриногена с тромбоцитами. В высоких дозах может появляться увеличение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и АВС (активированное время свертывания). Увеличение АЧТВ и АВС не коррелирует линейно с увеличенной антитромботической активностью

эноксапарина натрия и таким образом не является подходящим и достоверным для мониторинга активности эноксапарина натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

**Для доз 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;
4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 40 мг**

Беременность.

Профилактическое лечение в I триместре.

На сегодняшний день недостаточно клинических данных, на основании которых можно было бы оценить возможные тератогенные или фетотоксические эффекты эноксапарина при его профилактическом применении в течение I триместра беременности.

Поэтому в качестве профилактического метода эноксапарин желательно не назначать беременным в течение I триместра беременности.

Если планируется эпидуральная анестезия, профилактическое лечение гепарином следует прекратить, если это возможно, не позже чем за 12 часов до анестезии.

Профилактическое лечение во II и III триместрах.

Учитывая ограниченное количество данных, существующих на данное время, по клиническому применению эноксапарина во II и III триместрах беременности, неизвестно о каких-либо тератогенных или фетотоксических эффектах эноксапарина в профилактических дозах. Однако, чтобы оценить его влияние при этих условиях, должны быть проведены дополнительные исследования.

Поэтому возможность профилактического лечения эноксапарином во II и III триместрах беременности следует рассматривать только при необходимости.

Если планируется эпидуральная анестезия, профилактическое лечение гепарином следует прервать не позже чем за 12 часов до анестезии.

**Для доз 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**

Имеющихся в наличии клинических данных недостаточно для того, чтобы выявить возможную способность эноксапарина вызывать пороки развития или оказывать фетотоксическое влияние при его введении в лечебных дозах в период беременности, поэтому в качестве предупредительной меры применять лечебные дозы эноксапарина в период беременности не рекомендуется.

Ни в каком случае нельзя проводить спинальную или эпидуральную анестезию больным, которые получают лечение препаратами НМГ.

Кормление грудью.

Поскольку абсорбция в желудочно-кишечном тракте новорожденных невозможна в принципе, лечение эноксапарином не противопоказано женщинам, кормящим ребенка грудью.

Дети.

В связи с отсутствием соответствующих данных не рекомендуется применять НМГ в педиатрической практике.

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

Прием препарата не влияет на способность управлять автотранспортным средством и работать с механизмами. Однако следует быть осторожными, учитывая возможные побочные реакции (см. раздел «Побочные действия»).

Препарат не следует применять после истечения срока годности и следует хранить в недоступном для детей месте.

Передозировка.

Случайная передозировка при подкожном введении больших доз низкомолекулярного гепарина может привести к геморрагическим осложнениям.

В случае кровотечения для лечения некоторых больных можно применять протамина сульфат, учитывая следующие факторы:

- эффективность протамина намного ниже, чем эффективность, зарегистрированная при передозировках нефракционированного гепарина;
- в связи с побочными реакциями (в частности анафилактическим шоком) следует тщательно взвесить соотношение риск/польза для протамина сульфата.

Нейтрализацию гепарина осуществлять с помощью медленного внутривенного введения протамина (сульфат или гидрохлорид).

Необходимая доза протамина зависит:

- от введенной дозы гепарина (100 противогепариновых единиц протамина нейтрализуют активность 100 анти-Ха МЕ низкомолекулярного гепарина), если с момента введения эноксапарина натрия прошло не более 8 часов;
- от времени, которое прошло с момента введения гепарина;
- возможно введение инфузии 50 противогепариновых единиц протамина на 100 анти-Ха МЕ эноксапарина натрия, если с момента введения эноксапарина натрия прошло более 8 часов или если будет необходимость во второй дозе протамина;
- если с момента инъекции эноксапарина натрия прошло более 12 часов, нет необходимости вводить протамин.

Эти рекомендации относятся к больным с нормальной почечной функцией, которые получают повторные дозы.

Однако невозможно полностью нейтрализовать анти-Ха активность. Более того, нейтрализация может иметь временный характер в связи с особенностью абсорбции низкомолекулярного гепарина и в результате может возникнуть необходимость распределить общую рассчитанную дозу протамина на несколько инъекций (2-4) для введения в течение 24 часов.

После попадания низкомолекулярного гепарина в желудок тяжелые осложнения маловероятны даже при больших количествах (таких случаев зарегистрировано не было) в связи с незначительным желудочным и кишечным всасыванием лекарственного средства.

Форма выпуска

По 0,2 мл, 0,4 мл, 0,6 мл или 0,8 мл в шприце.

По 1 шприцу в блистере. По 1, 2 и 10 блистеров (с препаратом активностью 2000 анти-Ха МЕ, 4000 анти-Ха МЕ, 6000 анти-Ха МЕ) и по 1 и 2 блистера (с препаратом активностью 8000 анти-Ха МЕ), вложенных в пачку.

По 2 шприца в блистере. По 1 и 5 блистеров (с препаратом активностью 2000 анти-Ха МЕ, 4000 анти-Ха МЕ, 6000 анти-Ха МЕ) и по 1 блистеру (с препаратом активностью 8000 анти-Ха МЕ), вложенных в пачку.

Условия хранения

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

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак».

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.