

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЕНОКС®
(FLENOX)

Склад:

діюча речовина: еноксапарин натрію;

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

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

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

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

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

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або світло-жовтого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини.

Код АТХ В01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еноксапарин – це низькомолекулярний гепарин (НМГ), у якому розділено антитромботичну та антикоагулянтну активність стандартного гепарину. Він має більш високу анти-Ха активність, ніж анти-Іа, та антитромбінову активність (для еноксапарину співвідношення становить 3,6).

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

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

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

У масштабному багатоцентровому клінічному дослідженні 20479 хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST після того, як вони отримали фібринолітичну терапію, були рандомізовані на групи для отримання або еноксапарину у вигляді болюсної внутрішньовенної ін'єкції 3000 анти-Ха МО, слідом за якою негайно підшкірно вводили дозу 100 анти-Ха МО/кг, потім проводили підшкірні ін'єкції по 100 анти-Ха МО/кг кожні 12 годин, або для введення внутрішньовенного нефракціонованого гепарину у вигляді болюсної ін'єкції 60 МО/кг (максимум 4000 МО/кг) з подальшою постійною інфузією у дозі, що була скоригована залежно від показника активованого часткового тромбoplastинового часу. Підшкірні ін'єкції еноксапарину проводили до виписки зі стаціонару або не більше 8 днів (у 75 % випадків – не менше 6 днів). Половині хворих, які отримували гепарин, препарат вводили не менше 48 годин (у 89,5 % випадків \geq 36 годин). Усі хворі також отримували ацетилсаліцилову кислоту протягом не менше 30 днів. Дозу еноксапарину для хворих віком \geq 75 років відкоригували: 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МО/кг) у вигляді підшкірної ін'єкції кожні 12 годин без початкової

болюсної внутрішньовенної ін'єкції.

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

Еноксапарин дав можливість значно зменшити частоту подій, які відповідають первинним кінцевим точкам (комбінована кінцева точка, що включає рецидив інфаркту міокарда та летальність з будь-якої причини, які були зафіксовані протягом 30-денного періоду спостереження після включення у дослідження: 9,9 % у групі еноксапарину порівняно з 12 % у групі нефракціонованого гепарину (зниження відносного ризику – 17 % ($p < 0,001$)). Частота рецидиву інфаркту міокарда була значно нижча у групі еноксапарину (3,4 % порівняно з 5 %, $p < 0,001$, зниження відносного ризику – 31 %). Летальність була нижча у групі еноксапарину, однак різниця між групами не була статистично достовірною (6,9 % порівняно з 7,5 %, $p = 0,11$). Перевага еноксапарину з точки зору показника первинної кінцевої точки була беззастережною незалежно від підгрупи (вік, стать, локалізація інфаркту міокарда, діабет або інфаркт міокарда в анамнезі, тип призначеного тромболітика та проміжок часу між появою перших клінічних ознак та початком лікування).

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

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

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

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри препарату оцінюються за змінами анти-Ха та анти-ІІа активності у плазмі крові у часі у рекомендованих діапазонах доз.

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

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

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

У рекомендованому діапазоні доз фармакокінетика еноксапарину є лінійною. Відмінності у показниках в окремого пацієнта та між пацієнтами досить незначні. Після повторного підшкірного введення здоровим добровольцям 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО) один раз на добу рівноважний стан був досягнутий на 2-й день, при цьому середня активність еноксапарину була майже на 15 % вищою, ніж та, що спостерігалася при одноразовому

введенні. Стабільні рівні активності еноксапарину є досить прогнозованими при введенні одноразових доз. Після повторного підшкірного введення 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) два рази на добу рівноважний стан був досягнутий у період між 3-ім та 4-им днем, при цьому середня AUC була на 65 % вища, ніж та, що спостерігалася при одноразовому введенні, а максимальна та мінімальна анти-Ха активність становила 1,2 та 0,52 анти-Ха МО/мл відповідно. Відповідно до показників фармакокінетики еноксапарину натрію ця різниця у досягненні рівноважного стану може очікуватися також і для терапевтичного діапазону доз.

Анти-Ха активність у плазмі після підшкірного введення майже у 10 разів нижча, ніж анти-Па активність. Середня максимальна анти-Ха активність спостерігається приблизно через 3–4 години після підшкірної ін'єкції, досягаючи 0,13 анти-Ха МО/мл після повторного введення дози 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) два рази на добу.

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

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

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

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

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

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

Групи підвищеного ризику

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

Пацієнти з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну >30 мл/хв). В окремих випадках може бути корисним проведення моніторингу анти-Ха активності з метою виключення можливості передозування, якщо еноксапарин застосовувати у лікувальних дозах.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком;
- профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями: серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA, гостра дихальна недостатність, гостре інфекційне або ревматичне захворювання, при наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії;
- профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває приблизно до 4 годин);
- лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, який супроводжується або не супроводжується тромбоемболією легеневої артерії та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання;
- лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою;
- лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, яким можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також у хворих, яким цю процедуру не проводять.

Протипоказання.

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

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

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

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

Цей лікарський засіб загалом не рекомендований у таких випадках:

Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, у тому числі інших низькомолекулярних гепаринів.

Наявність в анамнезі тяжкої гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу II, що була спричинена нефракційним гепарином або низькомолекулярним гепарином (див. розділ «Особливості застосування»).

Кровотеча або схильність до кровотечі, пов'язана з порушенням гемостазу (можливим винятком із цього протипоказання може бути дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, якщо воно не пов'язане з гепаринотерапією (див. розділ «Особливості застосування»).

Органічні ураження, які можуть спричинити кровотечу.

Активна клінічно значуща кровотеча.

Крім того, цей препарат зазвичай не рекомендується призначати у профілактичних дозах пацієнтам у віці від 65 років у комбінації з такими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

1. Ацетилсаліцилова кислота у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах.
2. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (системне застосування).
3. Декстран 40 (парентеральне застосування).

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

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

Цей лікарський засіб зазвичай не рекомендується застосовувати:

- пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв, див. розділ «Особливості застосування»);
- упродовж перших 24 годин після внутрішньомозкового крововиливу.

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

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

Цей лікарський засіб загалом не рекомендований у таких випадках:

Внутрішньомозковий крововилив.

Активна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

Через відсутність відповідних даних препарат не застосовують пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, які перебувають на діалізі. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю слід призначати нефракціонований гепарин. Для проведення розрахунку за формулою Кокрофта необхідно мати дані останнього вимірювання маси тіла хворого (див. розділ «Особливості застосування»).

Спинальну або епідуральну анестезію не слід ні в якому разі застосовувати пацієнтам, які знаходяться на лікуванні низькомолекулярними гепаринами (НМГ).

Пацієнтам, які отримують гепарин для лікування, а не для профілактики, протипоказана місцева анестезія при планових хірургічних втручаннях.

Не рекомендується застосовувати цей препарат у таких випадках.

При гострому обширному ішемічному інсульті головного мозку з втратою свідомості або без. Якщо інсульт спричинено емболією, у перші 72 години після інсульту еноксапарин застосовувати не можна.

На сьогодні не визначена ефективність лікувальних доз НМГ, незалежно від причини, обширності ураження або тяжкості клінічних проявів інфаркту головного мозку.

При гострому інфекційному ендокардиті (крім деяких захворювань серця, спричинених емболією).

При нирковій недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну

30–60 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Певні лікарські засоби або терапевтичні класи препаратів можуть сприяти розвитку гіперкаліємії: солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, інгібітори рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини (низькомолекулярний або нефракційний), циклоспорин, такролімус та триметоприм.

Розвиток гіперкаліємії може залежати від того, чи має пацієнт пов'язані з нею фактори ризику. Ризик виникнення гіперкаліємії зростає, якщо вищевказані лікарські засоби застосовувати одночасно.

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Небажані комбінації

З ацетилсаліциловою кислотою у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах (і за аналогією інші саліцилати). Збільшується ризик кровотечі (пригнічення функції тромбоцитів та ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту під дією саліцилатів). Слід застосовувати жарознижувальні знеболювальні засоби, що не належать до саліцилатів (наприклад парацетамол).

З НПЗП, включаючи кеторолак (системне застосування). Збільшується ризик кровотечі (пригнічення функції тромбоцитів та ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту під дією НПЗП). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід проводити ретельний клінічний нагляд.

З декстраном 40 (парентеральне застосування). Підвищений ризик розвитку кровотечі (пригнічення декстраном 40 функції тромбоцитів).

З іншими тромболітиками (наприклад, альтеплазою, ретеплазою, стрептокіназою, тенектеплазою, урокіназою) та антикоагулянтами.

Комбінації, що потребують вжиття запобіжних заходів.

З пероральними антикоагулянтами. Посилення антикоагулянтного ефекту. При заміні гепарину пероральним антикоагулянтом слід посилити клінічний нагляд.

Комбінації, які слід враховувати.

З інгібіторами агрегації тромбоцитів (крім ацетилсаліцилової кислоти у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах), такими як абсиксимаб, ацетилсаліцилова кислота в антиагрегантних дозах при кардіологічних та неврологічних показаннях, берапрост, клопідогрель, ептіфібатид, ілопрост, тиклопідин, тирофібан: збільшується ризик кровотечі.

З обережністю слід застосовувати еноксапарин натрію з системними кортикостероїдами.

Пацієнти віком до 65 років.

Комбінації, які слід враховувати. Комбіноване застосування препаратів, які впливають на гемостаз, може збільшити ризик виникнення кровотечі. Тому, незалежно від віку пацієнтів, слід враховувати (а отже, проводити тривалий клінічний нагляд та, можливо, лабораторне обстеження) ефекти, що виникають при одночасному застосуванні НМГ у профілактичних дозах із такими лікарськими засобами: пероральні антикоагулянти, інгібітори агрегації тромбоцитів (абсиксимаб, НПЗП, ацетилсаліцилова кислота у будь-яких дозах, клопідогрель, ептіфібатид, ілопрост, тиклопідин, тирофібан) та тромболітичні препарати.

Особливості застосування.

Препарат не дозволяється вводити внутрішньом'язово.

Хоча концентрації різних НМГ визначаються у міжнародних одиницях (МО) анти-Ха активності, їх ефективність залежить не тільки від їх анти-Ха активності. Небезпечно замінити один режим дозування НМГ на інший або на інший синтетичний полісахарид, оскільки кожен режим було обґрунтовано специфічними клінічними дослідженнями. Отже, при застосуванні кожного препарату слід дотримуватися особливої обережності та виконувати спеціальні інструкції щодо застосування.

Запобіжні заходи при застосуванні.

Ризик виникнення кровотечі. Необхідно дотримуватись рекомендованих режимів дозування (دوزи та тривалість лікування). Невиконання цих рекомендацій може спричинити розвиток кровотечі, зокрема у пацієнтів з груп підвищеного ризику (пацієнтів літнього віку, пацієнтів з

нирковою недостатністю).

Випадки тяжких кровотеч були зареєстровані у пацієнтів літнього віку, зокрема через зниження функції нирок, що виникає з віком; у пацієнтів з нирковою недостатністю; у пацієнтів з масою тіла нижче 40 кг; при лікуванні, тривалість якого перевищила рекомендовану середню тривалість 10 діб; при недотриманні терапевтичних рекомендацій (зокрема тих, що стосуються тривалості лікування та корегування дози відповідно до маси тіла при лікуванні); при одночасному застосуванні з препаратами, які підвищують ризик розвитку кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У будь-якому випадку пацієнти літнього віку та/або пацієнти з нирковою недостатністю, а також пацієнти, лікування яких триває більше 10 діб, повинні знаходитись під спеціальним наглядом.

В окремих випадках кількісне визначення анти-Ха активності може бути корисним для виявлення накопичення препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик ГІТ. Завжди слід припускати можливість розвитку ГІТ та терміново визначати рівень тромбоцитів (див. розділ «Особливості застосування») при розвитку у пацієнта, який отримує НМГ (у лікувальних або профілактичних дозах) наступних тромботичних ускладнень:

- загострення тромбозу, лікування якого проводиться;
- флебіт;
- легеневий емболізм;
- гостра ішемія нижніх кінцівок;
- інфаркт міокарда або ішемічний інсульт.

Механічні протези клапанів серця.

Застосування еноксапарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця окремо не вивчалось. Однак декілька окремих випадків тромбозу було зареєстровано у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин для профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Вагітність. У клінічному дослідженні з участю вагітних жінок з механічними протезами клапанів серця, які отримували еноксапарин у дозі 100 анти-Ха МО еноксапарину/кг два рази на добу для зменшення ризику тромбоемболічних ускладнень, у двох з восьми вагітних розвився тромбоз, що спричинив обструкцію клапана, яка призвела до загибелі жінки та плода. Окремі випадки тромбозу механічного клапана серця у вагітних жінок, які отримували еноксапарин для профілактики тромбоемболічних ускладнень, було також зареєстровано під час післяреєстраційного нагляду за препаратом. Отже, у таких пацієнтів ризик тромбоемболічних ускладнень підвищений.

Медична профілактика.

Профілактичне лікування виправдано у разі гострої інфекції або ревматичного захворювання, тільки якщо є хоча б один з таких факторів ризику венозної тромбоемболії:

- вік від 75 років;
- захворювання на рак;
- венозна тромбоемболія в анамнезі;
- ожиріння;
- лікування гормонами;
- серцева недостатність;
- хронічна дихальна недостатність.

Дуже обмежений досвід застосування з метою профілактики пацієнтам віком від 80 років з масою тіла менше 40 кг.

Застереження при застосуванні.

Кровотеча. Як і у разі застосування інших антикоагулянтів, можливе виникнення кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку кровотечі слід дослідити її причину та призначити відповідне лікування.

Функція нирок. Перед початком лікування НМГ слід оцінити функцію нирок, зокрема у пацієнтів віком від 75 років, шляхом визначення кліренсу креатиніну (КК) за формулою Кокрофта, використовуючи дані останнього вимірювання маси тіла:

- для пацієнтів чоловічої статі: $КК = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / (0,814 \times \text{креатинін в сироватці крові})$, де вік виражено у роках, маса тіла – у кілограмах, а креатинін в сироватці – у мкмоль/л;

- для жінок цю формулу коригують шляхом множення результату на 0,85.

Якщо сироватковий креатинін виражено в мг/мл, значення показника слід помножити на коефіцієнт 8,8.

Застосування НМГ у лікувальних дозах протипоказано пацієнтам з діагностованою тяжкою нирковою недостатністю (КК – приблизно 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з ожирінням. Пацієнти з ожирінням мають підвищений ризик виникнення тромбоемболії. Безпека та ефективність профілактичних доз для пацієнтів з ожирінням (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$) не були повністю визначені і немає рекомендацій щодо корекції дози для цих пацієнтів. Ці пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо ознак і симптомів тромбоемболії.

Лабораторні показники.

Контроль рівня тромбоцитів у пацієнтів, які застосовують НМГ та мають ризик ГТТ (наприклад ГТТ II типу).

НМГ можуть спричинити розвиток ГТТ II типу – серйозної імуноопосередкованої тромбоцитопенії, яка може призвести до артеріальних або венозних тромбоемболічних подій, що можуть бути небезпечними для життя або погіршувати функціональний прогноз для пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»). Для своєчасного виявлення ГТТ за пацієнтами необхідно здійснювати відповідний нагляд.

Пацієнти, які перенесли оперативне втручання або нещодавно отримали травму (протягом 3 місяців). Незалежно від того, призначають препарат з метою лікування чи профілактики, в усіх пацієнтів необхідно систематично проводити лабораторні дослідження, оскільки частота ГТТ становить $> 0,1 \%$ або навіть $> 1 \%$ у хірургії та травматології. Ці дослідження мають включати визначення кількості тромбоцитів:

- перед призначенням НМГ або не пізніше ніж через 24 години після початку терапії препаратом;
- потім двічі на тиждень протягом одного місяця (період максимального ризику);
- у подальшому у разі тривалого лікування – один раз на тиждень до припинення лікування.

Пацієнти з іншими станами, відмінними від оперативного втручання або нещодавньої травми (протягом 3 місяців). Незалежно від того, призначають препарат з метою лікування чи профілактики, необхідні систематичні лабораторні дослідження згідно з тими ж принципами, що застосовуються в хірургії і травматології (див. вище), у пацієнтів:

- які раніше отримували нефракціонований гепарин (НФГ) або НМГ в останні 6 місяців, враховуючи, що частота ГТТ становить $> 0,1 \%$ або навіть $> 1 \%$;
- які мають значущі супутні захворювання, враховуючи потенційну тяжкість ГТТ у таких пацієнтів.

В інших випадках, з огляду на більш низьку частоту розвитку ГТТ ($< 0,1 \%$), моніторинг кількості тромбоцитів може бути обмежений такими заходами:

- одноразовий контроль кількості тромбоцитів на початку лікування або не пізніше ніж через 24 години після початку лікування;
- контроль кількості тромбоцитів у разі наявності клінічних симптомів, що вказують на ГТТ (будь-який новий епізод артеріальної та/або венозної тромбоемболії, будь-яке болісне ураження шкіри в місці ін'єкції, будь-які алергічні або анафілактичні симптоми на тлі лікування). Пацієнтів необхідно поінформувати про можливість виникнення таких симптомів і про необхідність повідомляти про них лікарю.

Слід запідозрити виникнення ГТТ, якщо вміст тромбоцитів нижче $150\,000/\text{мм}^3$ (або 150 г/л) та/або якщо спостерігається відносне зменшення кількості тромбоцитів на 30–50 % порівняно з кількістю тромбоцитів перед початком лікування. ГТТ розвивається переважно з 5-ої по 21-у добу після початку лікування гепарином (з максимальною частотою розвитку приблизно через 10 діб). Однак у пацієнтів із ГТТ в анамнезі це ускладнення може виникнути значно раніше. Поодинокі випадки спостерігалися також і після 21-ї доби лікування. У зв'язку з цим слід докладати систематичних зусиль для виявлення пацієнтів з таким анамнезом шляхом детального опитування перед початком лікування. В усіх випадках виникнення ГТТ є невідкладним станом і вимагає консультації зі спеціалістом. Будь-яке значне зменшення кількості тромбоцитів (на 30–50 % порівняно із початковими показниками) є попереджувальним сигналом, навіть якщо показники не досягли критичного рівня. Якщо

спостерігається зниження кількості тромбоцитів, то в усіх випадках необхідно вжити таких заходів:

1. Негайно визначити кількість тромбоцитів для підтвердження отриманих результатів.
2. Відмінити терапію гепарином, якщо цей аналіз підтверджує зниження кількості тромбоцитів або навіть вказує на його посилення та якщо іншої очевидної причини цього не виявлено. Для проведення *in vitro* тесту на агрегацію тромбоцитів та імунологічного дослідження зразок необхідно помістити у пробірку з цитратним розчином. Однак за таких умов невідкладні заходи, яких необхідно вжити, не повинні ґрунтуватися на результатах *in vitro* тесту на агрегацію тромбоцитів або імунологічного дослідження, оскільки існує лише декілька спеціалізованих лабораторій, які можуть проводити такі тести у звичному порядку, а їх результати можна отримати в найкращому разі лише через декілька годин. Проте такі дослідження є необхідними, тому що вони можуть допомогти діагностувати це ускладнення, оскільки ризик виникнення тромбозу при продовженні лікування гепарином у таких випадках є дуже високим.
3. Проводити профілактику або лікування тромботичних ускладнень, пов'язаних з ГТТ. Якщо продовження антикоагулянтної терапії є дуже важливим, гепарин слід замінити антитромботичним засобом, який належить до іншої групи препаратів, наприклад данапароїдом натрію або лепірудином, який призначають у лікувальних або профілактичних дозах індивідуально для кожного пацієнта. Заміну пероральними антикоагулянтами можна проводити тільки після того, як кількість тромбоцитів повернеться до норми, оскільки існує ризик загострення тромбозу при застосуванні пероральних антикоагулянтів.

Заміна гепарину пероральними антикоагулянтами.

Слід посилити клінічний нагляд та підвищити частоту виконання лабораторних аналізів (протромбіновий час, виражений як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)) для контролю за ефективністю пероральних антикоагулянтів.

У зв'язку з існуванням проміжку часу для досягнення максимального ефекту перорального антикоагулянту, лікування гепарином у постійній дозі потрібно продовжувати протягом часу, необхідного для підтримання МНС у межах бажаного терапевтичного інтервалу при визначенні у двох послідовних аналізах.

Моніторинг антифактор-Ха активності. Оскільки більшість клінічних досліджень, які продемонстрували ефективність НМГ, були проведені із застосуванням дози, розрахованої відповідно до маси тіла пацієнта, та без спеціального моніторингу лабораторних показників, значення лабораторного контролю для оцінки ефективності НМГ не встановлене. Однак моніторинг анти-Ха активності може бути корисним для контролю ризику виникнення кровотечі у певних клінічних ситуаціях, які часто пов'язані із ризиком передозування.

Ці ситуації переважно стосуються лікувальних показань до застосування НМГ та пов'язані з дозами, що вводяться пацієнтам із:

- легкою та помірною нирковою недостатністю (КК – приблизно 30–60 мл/хв, розрахований за формулою Кокрофта). Оскільки НМГ виводиться переважно з сечею, на відміну від стандартного нефракціонованого гепарину, будь-яка ниркова недостатність може стати причиною відносного передозування. Тяжка ниркова недостатність є протипоказанням до застосування НМГ у лікувальних дозах (див. розділ «Протипоказання»);
- надмірно великою або надмірно низькою масою тіла (схуднення або навіть кахексія, ожиріння);
- кровотечею нез'ясованої етіології.

На відміну від цього, моніторинг лабораторних показників не рекомендований при застосуванні профілактичних доз, якщо НМГ застосовуються відповідно до терапевтичних рекомендацій (зокрема щодо тривалості лікування) або під час проведення гемодіалізу.

Для виявлення можливої кумуляції гепарину після багаторазового введення препарату рекомендується у разі необхідності проводити забір крові для аналізу на піку активності (ґрунтуючись на наявних даних), тобто приблизно через 4 години після проведення третьої ін'єкції, якщо лікарський засіб вводиться у вигляді підшкірних ін'єкцій 2 рази на добу.

Питання про проведення повторних досліджень анти-Ха активності з метою визначення рівнів гепарину в крові, наприклад, через кожні 2–3 доби, слід вирішувати індивідуально, залежно від результатів попереднього дослідження. Слід також розглянути можливість коригування дози НМГ.

Визначено, що анти-Ха активність змінюється залежно від виду кожного НМГ та кожного режиму дозування.

За інформацією, що ґрунтується на існуючих даних, середнє значення (\pm стандартне відхилення), яке спостерігалось через 4 години після сьомої ін'єкції еноксапарину у дозі **100 анти-Ха МО/кг/на ін'єкцію** два рази на добу, **становило $1,20 \pm 0,17$ анти-Ха МО/мл.**

Це середнє значення спостерігалось у клінічних дослідженнях, під час яких вивчення анти-Ха активності проводилося хромогенним (амідолітичним) методом.

Контроль АЧТЧ.

Деякі НМГ спричиняють помірне підвищення АЧТЧ. Оскільки клінічне значення цього тесту не встановлено, то немає необхідності використовувати цей тест для моніторингу лікування.

Спинальна/епідуральна анестезія у хворих, які отримують профілактичне лікування НМГ.

Ніколи не можна проводити епідуральну або спінальну анестезію пацієнтам, які отримують терапію НМГ у лікувальних дозах.

Як і у випадку застосування інших антикоагулянтів, при застосуванні НМГ під час проведення спінальної/епідуральної анестезії повідомлялося про рідкісні випадки спінальних гематом, що спричиняли тривалий або постійний параліч.

Ризик розвитку спінальної гематоми є вищим у випадку епідуральної анестезії, яка проводиться із застосуванням катетера, ніж у випадку спінальної анестезії.

Ризик виникнення цих рідкісних подій може зростати при тривалому використанні епідуральних катетерів у післяопераційний період **або у пацієнтів, які у минулому перенесли хірургічні втручання на хребті або мали деформацію хребта (наприклад анкілозуючий спонділоартрит).**

Встановлення або видалення катетера найкраще здійснювати тоді, коли антикоагулянтний ефект еноксапарину є низьким. Проте точний час досягнення достатнього низького антикоагулянтного ефекту у кожного окремого пацієнта невідомий.

Якщо передопераційне застосування НМГ є необхідним (пацієнти, які довгий час прикуті до ліжка, травма) і якщо користь від місцевої/регіональної спінальної анестезії або люмбальної пункції була ретельно зважена, пацієнтам, які отримали перед операцією ін'єкцію НМГ, можна проводити таку анестезію за умови, що між ін'єкцією гепарину і спінальною анестезією пройшло не менше 12 годин. Проте, оскільки анти-Ха активність може зберігатися і після цього 12-годинного інтервалу часу, все ще може виникнути нейроаксіальна гематома. У пацієнтів з КК < 30 мл/хв може бути доцільно витримувати принаймні 24 години між ін'єкцією гепарину та спінальною анестезією.

Рекомендується проводити ретельний моніторинг неврологічного статусу пацієнта, пам'ятаючи про ризик виникнення спінальної гематоми.

Майже в усіх хворих через 6–8 годин після анестезії або після видалення катетера можна розпочинати профілактичну терапію НМГ з контролем неврологічного стану.

Слід дотримуватись особливої обережності при застосуванні препарату одночасно з іншими лікарськими засобами, які впливають на гемостаз (особливо нестероїдними протизапальними засобами, аспірином).

Стани, які супроводжуються особливим ризиком.

Контроль за проведенням лікування необхідно підвищити у таких випадках:

- печінкова недостатність;
- наявність в анамнезі шлунково-кишкових виразок або інших органічних уражень, які можуть спричинити кровотечу;
- судинне хоріоретинальне захворювання;
- післяопераційний період після хірургічного втручання на головному або спинному мозку;
- люмбальна пункція: слід враховувати ризик інтраспинальної кровотечі і, по можливості, відкласти її проведення якнайдовше;
- одночасне застосування з лікарськими засобами, які впливають на гемостаз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перкутанні процедури реваскуляризації коронарних артерій.

Для мінімізації ризику розвитку кровотечі у пацієнтів, яким проводиться ПКВ з метою лікування нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда без зубця Q або гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST, слід точно дотримуватися рекомендованих проміжків часу

між введенням доз еноксапарину. Важливе значення має досягнення гемостазу у місці пункції після проведення ПКВ. У випадку застосування спеціальних засобів для закриття судини (гемостатичних пристроїв) слід негайно видалити провідник. У разі ручної компресії провідник необхідно видалити через 6 годин після останнього підшкірного/внутрішньовенного введення еноксапарину. При продовженні лікування із застосуванням еноксапарину наступну ін'єкцію слід робити не раніше ніж через 6–8 годин після видалення провідника. Необхідно спостерігати за місцем пункції шкіри при ПКВ для виявлення будь-яких ознак кровотечі або гематоми.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Для доз 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг:

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

Вагітність.

У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних доказів тератогенного впливу еноксапарину. У разі відсутності будь-якого тератогенного впливу у тварин, не очікується цього ефекту у людини.

Речовини, які сприяють виникненню вад розвитку у людини, виявилися тератогенними у тварин під час добре проведених досліджень у двох видів.

Профілактичне лікування у I триместрі вагітності.

Недостатньо клінічних даних для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів еноксапарину при його профілактичному застосуванні у I триместрі вагітності або як лікувальної терапії протягом всієї вагітності.

Тому як застереження еноксапарин небажано призначати з профілактичною метою впродовж першого триместру вагітності.

Якщо планується проводити епідуральну анестезію, то профілактичне застосування гепарину слід припинити, якщо є така можливість, щонайменше за 12 годин до проведення анестезії.

Профілактичне лікування у II та III триместрах вагітності.

З тих обмежених даних, які існують на даний час щодо клінічного застосування еноксапарину в II та III триместрах вагітності, невідомо про будь-які тератогенні або фетотоксичні ефекти еноксапарину у профілактичних дозах. Проте, щоб оцінити його вплив за цих умов, слід провести додаткові дослідження.

Таким чином, застосування профілактичних доз еноксапарину у II та III триместрах слід розглядати лише у разі необхідності.

Якщо планується проводити епідуральну анестезію, то профілактичне застосування гепарину слід припинити, якщо є така можливість, щонайменше за 12 годин до проведення анестезії.

Період годування груддю. Оскільки гастроінтестинальна абсорбція у новонароджених є неможливою в принципі, жінкам, які годують дитину груддю, лікування еноксапарином не протипоказане.

Для доз 6000 анти-Ха МО/0,6 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 60 мг:

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

Вагітність. У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних доказів тератогенного впливу еноксапарину, тому не очікується цього ефекту у людини.

Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів еноксапарину при його введенні у лікувальних дозах у період вагітності.

Тому як запобіжний захід еноксапарин в лікувальних дозах переважно не слід призначати у період вагітності.

У жодному разі не можна проводити спінальну або епідуральну анестезію у пацієнтів, які отримують терапію НМГ у лікувальних дозах.

Годування груддю. Оскільки гастроінтестинальна абсорбція у новонароджених є малоімовірною, жінкам, які годують груддю, лікування еноксапарином не протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Прийом препарату не впливає на здатність керувати автотранспортним засобом та працювати з іншими механізмами. Проте слід бути обережними з огляду на можливі побічні реакції (див.

розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

1 мг (0,01 мл) еноксапарину натрію відповідає приблизно 100 одиницям активності анти-Ха МО. Фленокс® слід вводити підшкірно при профілактичному і лікувальному застосуванні, за винятком таких випадків:

- застосування препарату для антикоагуляції у практиці гемодіалізу;
- лікування пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, яким необхідне внутрішньовенне болюсне введення.

Фленокс® не дозволяється вводити внутрішньом'язово. Препарат рекомендований до застосування тільки дорослим пацієнтам.

Техніка підшкірного введення. Заповнені виробником шприци готові до безпосереднього використання. У разі необхідності дозу препарату Фленокс® можна відкоригувати залежно від маси тіла пацієнта. Для цього у разі необхідності перед проведенням ін'єкції зі шприца потрібно видалити зайву кількість препарату. Якщо у видаленні зайвої кількості препарату потреби немає, то з метою уникнення втрати препарату усувати повітряні пухирці зі шприца перед ін'єкцією не потрібно.

Підшкірну ін'єкцію препарату Фленокс® краще виконувати, коли пацієнт перебуває у лежачому положенні. Вводити препарат у підшкірно-жирову тканину передньобічної або задньобічної поверхні черевної стінки почергово у правий та лівий бік, використовуючи різні місця для кожної ін'єкції. Голку потрібно ввести на всю довжину вертикально у товщу складки шкіри, а не під кутом до неї, утвореною між великим та вказівним пальцями. Складку шкіри потрібно утримувати протягом усього введення ін'єкції. Не можна терти місце ін'єкції після введення.

Техніка внутрішньовенного (болюсного) введення/застосування препарату Фленокс® для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST.

Лікування розпочинати із внутрішньовенної болюсної ін'єкції, після чого негайно проводити підшкірну ін'єкцію. Для проведення внутрішньовенного болюсу із заповненого виробником градуйованого шприца з препаратом Фленокс®, який містить 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО), 60 мг (0,6 мл; 6000 анти-Ха МО) або 80 мг (0,8 мл; 8000 анти-Ха МО), необхідно видалити зайву кількість препарату, щоб у шприці залишилася доза 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МО).

Цю дозу препарату Фленокс® вводити у трубку системи для внутрішньовенного введення розчинів. Не допускається змішування або одночасне введення препарату з іншими лікарськими засобами. Для видалення залишків інших лікарських засобів, а отже, і для попередження їх змішування з препаратом Фленокс® перед проведенням внутрішньовенної болюсної ін'єкції препарату Фленокс® та після нього систему необхідно промити достатньою кількістю 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Фленокс® можна безпечно вводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози.

В умовах стаціонару препарат Фленокс® можна застосовувати для:

- отримання дози 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) для першої підшкірної ін'єкції, яку необхідно провести слідом за внутрішньовенною болюсною ін'єкцією, а також для подальших доз 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг), які необхідно вводити підшкірно кожні 12 годин;
- отримання дози 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МО/кг) для внутрішньовенного болюсного введення хворим, яким проводять подальшу коронарну ангіопластику.

Упродовж усього періоду лікування слід регулярно контролювати кількість тромбоцитів, оскільки існує ризик виникнення гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ).

Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком.

Як загальне правило, ці рекомендації стосуються хірургічних процедур, які проводяться під загальною анестезією.

У разі спінальної та епідуральної анестезії слід зважити користь від введення еноксапарину перед операцією та теоретично підвищений ризик розвитку спінальної гематоми (див. розділ «Особливості застосування»).

• *Схема введення.* Препарат Фленокс® вводити 1 раз на добу підшкірно.

• *Доза.* Дозу слід визначати на основі оцінки ризику, для конкретного пацієнта і виду хірургічного втручання.

Хірургічні операції, які супроводжуються помірним ризиком тромбоутворення.

Під час операцій, які супроводжуються помірним ризиком тромбоутворення, та у пацієнтів, які не мають високого ризику тромбоемболії, ефективна профілактика забезпечується щоденним введенням препарату Фленокс® у дозі 20 мг (0,2 мл; 2000 анти-Ха МО). Режим дозування, що був досліджений, передбачає введення першої ін'єкції за 2 години до операції.

Хірургічні операції, які супроводжуються високим ризиком тромбоутворення.

Операції на кульшовому, колінному суглобах.

Доза препарату Фленокс® становить 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха) один раз на добу.

Режим дозування, що був досліджений, передбачає введення першої ін'єкції 4000 анти-Ха МО (повна доза) за 12 годин перед операцією або першої ін'єкції 2000 анти-Ха МО (половина дози) за 2 години перед операцією.

Інші ситуації.

Якщо існує підвищений ризик венозної тромбоемболії, пов'язаний з видом хірургічного втручання (особливо при онкологічних операціях) та/або з анамнезом пацієнта (якщо були випадки венозної тромбоемболії), слід вводити таку саму профілактичну дозу, як і при ортопедичних операціях з високим ризиком, таких як операції на кульшовому, колінному суглобах.

• Тривалість лікування.

Лікування НМГ слід продовжувати разом із накладанням звичайних компресійних еластичних пов'язок на ноги, поки пацієнт зможе повноцінно та активно пересуватися:

– при загальних операційних втручаннях лікування НМГ має тривати менше 10 днів, поки у пацієнта існує ризик розвитку венозної тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»);

– була встановлена терапевтична користь профілактичного лікування еноксапарином у дозі 4000 анти-Ха МО/добу протягом 4–5 тижнів після операції на колінному суглобі;

- якщо пацієнт все ще має ризик венозної тромбоемболії після рекомендованої тривалості лікування, слід розглянути можливість продовження профілактичної терапії, зокрема введення пероральних антикоагулянтів.

Слід зазначити, що клінічна користь довготривалого лікування низькомолекулярними гепаринами або пероральними антикоагулянтами не досліджувалася.

Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями.

Рекомендована доза препарату Фленокс® становить 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО) 1 раз на добу підшкірно. Фленокс® призначати щонайменше на 6 днів, тривалість лікування – не більше 14 днів. Якщо ризик виникнення венозної тромбоемболії все ще зберігається, слід проводити тривале профілактичне лікування із застосуванням пероральних антикоагулянтів.

Профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу.

Препарат вводити внутрішньосудинно (у внутрішньоартеріальний катетер або діалізний контур).

Для хворих, які отримують повторні сеанси гемодіалізу, профілактика зсідання крові в екстраренальній системі очищення крові забезпечується введенням початкової дози 100 анти-Ха МО/кг у внутрішньоартеріальний катетер або діалізний контур на початку сеансу.

Ця доза вводиться внутрішньосудинно у вигляді одноразової болюсної ін'єкції. Антикоагулянтного ефекту цієї дози, як правило, достатньо для проведення сеансу гемодіалізу, що триває 4 години або менше. Вона може потім коригуватися з урахуванням значних індивідуальних коливань відповіді.

Максимальна рекомендована доза становить 100 анти-Ха МО/кг.

Для гемодіалізних пацієнтів з групи високого ризику кровотечі (особливо при діалізі у пре- і постоперативному періоді) або з активною кровотечею під час сеансів діалізу можна застосовувати дозу 50 анти-Ха МО/кг (подвійний судинний доступ) або 75 анти-Ха МО/кг (один судинний доступ).

Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, який супроводжується або не супроводжується тромбоемболією легеневої артерії та не має тяжких клінічних симптомів.

Будь-яку підозру на виникнення тромбозу глибоких вен слід негайно підтвердити за

допомогою відповідних методів дослідження.

Дозування.

Фленокс[®] призначати підшкірно 2 рази на добу у дозі 100 анти-Ха МО/кг кожні 12 годин.

У пацієнтів з масою тіла більше 100 кг та менше 40 кг корекція дози НМГ не вивчалася. НМГ може бути менш ефективним у пацієнтів з масою тіла більше 100 кг та призводити до підвищеного ризику виникнення кровотечі у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг. Тому необхідно ретельно контролювати клінічний стан цих пацієнтів.

Тривалість лікування тромбозу глибоких вен.

При лікуванні із застосуванням низькомолекулярного гепарину слід якомога швидше перейти на прийом пероральних антикоагулянтів, якщо протипоказання відсутні. Тривалість лікування НМГ не повинна перевищувати 10 днів, включаючи час необхідний для досягнення рівноважного стану пероральними коагулянтами, за винятком тих випадків, коли важко досягти рівноважного стану. Тому терапію пероральними антикоагулянтами слід розпочинати якомога раніше.

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q.

Рекомендована разова доза препарату Фленокс[®] становить 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) підшкірно через кожні 12 годин; одночасно призначати ацетилсаліцилову кислоту перорально (рекомендовані дози: від 75 до 325 мг перорально після початкової навантажувальної дози 160 мг).

Тривалість лікування – щонайменше 2–8 діб, до клінічної стабілізації стану пацієнта.

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

Початкову внутрішньовенну болюсну ін'єкцію препарату Фленокс[®] проводити у дозі 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МО). Після чого підшкірно вводити 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) протягом 15 хвилин, потім кожні 12 годин (для перших двох підшкірних ін'єкцій максимальна сумарна доза становить 10000 анти-Ха МО).

Першу дозу препарату Фленокс[®] слід вводити у будь-який час за 15 хвилин до або через 30 хвилин після початку тромболітичної терапії.

Рекомендована тривалість лікування становить 8 днів або поки пацієнта не выпишуть зі стаціонару, якщо госпіталізація триває менше 8 днів.

Супутня терапія: після появи симптомів слід якнайшвидше розпочинати прийом ацетилсаліцилової кислоти і продовжувати у дозі 75–325 мг на день протягом не менше 30 днів, якщо не показано інакше.

Хворі, яким проводять коронарну ангіопластику:

– якщо з часу останнього підшкірного введення препарату Фленокс[®] до роздування балона пройшло менше 8 годин, додаткове введення препарату не потрібне;

– якщо з часу останнього підшкірного введення препарату Фленокс[®] до роздування балона пройшло більше 8 годин, необхідно провести внутрішньовенну болюсну ін'єкцію 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МО/кг) препарату Фленокс[®]. Для забезпечення точності об'ємів, що вводяться ін'єкційно, рекомендується розвести препарат до 300 анти-Ха МО/мл (0,3 мл (3000 анти-Ха МО) розвести у 10 мл розчинника (0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози)) (див. таблицю).

Об'єми, необхідні для ін'єкційного введення, коли розведення здійснюється для хворих, яким проводиться коронарна ангіопластика

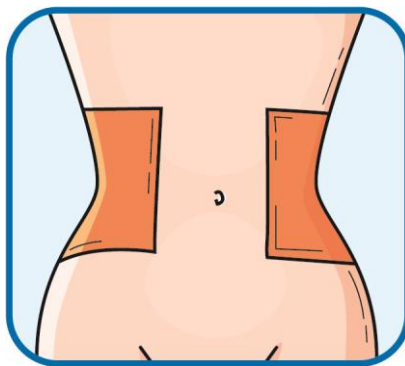
| Маса тіла, кг | Необхідна доза, анти-Ха МО | Об'єм, необхідний для ін'єкційного введення, при розведенні до 300 МО/мл (тобто 0,3 мл (3000 анти-Ха МО) препарату Фленокс [®] , розведені у 10 мл розчинника), мл |
|---------------|----------------------------|---|
| 45 | 1350 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 5 |
| 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 |

Пацієнтам віком від 75 років, які знаходяться на лікуванні з приводу гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST, початкову внутрішньовенну болюсну ін'єкцію не проводять. Кожні 12 годин їм слід підшкірно вводити дозу 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МО/кг) (тільки для перших двох ін'єкцій максимальна сумарна доза становить 75 мг (7500 анти-Ха МО)).

Інструкції щодо самостійного ведення препарату Фленокс[®] у шприц-дозі

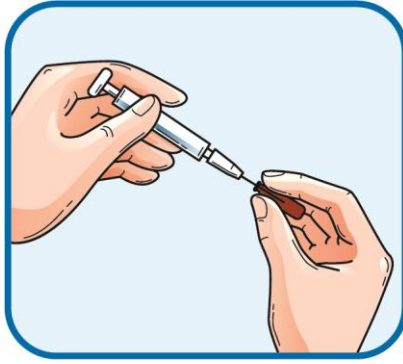
1. Вимити руки водою з милом. Висушити їх.
2. Обрати ділянку у правій або лівій частині живота. Ця ділянка має бути віддалена (у напрямку до боків) від пупка щонайменше на 5 сантиметрів.



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



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



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



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



7. Натиснути поршень шприца пальцем. Обов'язково утримувати шкірну складку протягом усієї ін'єкції.
8. Ввести голку, витягуючи її прямо у зворотному напрямку. Тепер можна відпустити складку шкіри. Одразу ж викинути шприц у найближчий контейнер для гострих предметів.
Для уникнення утворення синця не розтирати місце ін'єкції після введення препарату.

Діти.

Через відсутність відповідних даних не рекомендується застосовувати НМГ у педіатричній практиці.

Передозування.

Випадкове передозування при підшкірному введенні значних доз НМГ може призвести до виникнення геморагічних ускладнень.

У разі кровотечі деяких пацієнтів можна лікувати протаміну сульфатом, при цьому слід враховувати, що:

- ефективність протаміну сульфату значно нижча, ніж ефективність, що спостерігається при передозуванні нефракційного гепарину;
- перед застосуванням протаміну сульфату через можливість виникнення небажаних явищ (зокрема анафілактичного шоку) слід ретельно зважити співвідношення користь/ризик.

Нейтралізацію еноксапарину здійснювати шляхом повільного внутрішньовенного введення протаміну (сульфату або гідрохлориду).

Необхідна доза протаміну залежить від:

- введеної дози гепарину (100 антигепаринових одиниць протаміну нейтралізують активність 100 анти-Ха МО НМГ), якщо з моменту введення еноксапарину натрію пройшло не більше 8 годин;
- часу, що минув після ін'єкції гепарину;
- якщо еноксапарин натрію вводили більше 8 годин тому або якщо необхідно ввести другу дозу протаміну, можна провести інфузію 50 антигепаринових одиниць протаміну на 100 анти-Ха МО еноксапарину;
- якщо еноксапарин вводили більше 12 годин тому, то необхідності у введенні протаміну немає.

Ці рекомендації призначені для пацієнтів з нормальною нирковою функцією, які отримують повторні дози препарату.

Проте повністю нейтралізувати анти-Ха активність еноксапарину неможливо.

Крім того, нейтралізація може мати тимчасовий характер внаслідок особливостей фармакокінетики всмоктування НМГ, в результаті чого може виникнути необхідність розподілити загальну розраховану дозу протаміну на декілька ін'єкцій (2–4), які вводити протягом 24 годин.

При потраплянні низькомолекулярного гепарину у шлунок, навіть у великих кількостях, тяжкі ускладнення є малоймовірними (таких випадків зареєстровано не було) внаслідок незначного всмоктування лікарського засобу у шлунку та кишечнику.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігалися в клінічних дослідженнях і про які повідомляли у постмаркетинговому періоді, детально описані нижче.

За частотою виникнення побічні реакції розподілено на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Досвід застосування у клінічних дослідженнях. Застосування еноксапарину вивчали серед більш ніж 15 000 пацієнтів в рамках клінічних досліджень.

Кількість пацієнтів, показання та схеми дозування детально зазначені у таблиці 1.

Таблиця 1

| | Профілактика венозних тромбоемболій у хірургічних пацієнтів | Профілактика ТГВ у терапевтичних пацієнтів під час гострого захворювання | Лікування ТГВ з емболією легеневої артерії або без неї | Лікування нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без зубця Q | Лікування інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST |
|---|---|--|---|--|---|
| Кількість пацієнтів, які отримували еноксапарин | 1776 | 1169 | 559 | 1578 | 10 176 |
| Схема дозування | 40 мг підшкірно один раз на добу | 40 мг підшкірно один раз на добу | 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин або 1,5 мг/кг підшкірно один раз на добу | 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин | 30 мг внутрішньовенно болюсно, після чого по 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин |

Кровотечі. У клінічних дослідженнях кровотечі були побічними реакціями, про які повідомляли найчастіше. Сюди відносяться і серйозні кровотечі, про які повідомляли у 4,2 %

пацієнтів (хірургічного профілю). Деякі з цих випадків були летальними.

Геморагічні ускладнення розцінювались як серйозні у таких випадках:

- якщо кровотеча спричинила значущу клінічну подію;
- якщо кровотеча супроводжувалася зниженням рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл або трансфузією 2 або більше одиниць препаратів крові;
- ретроперитонеальні та внутрішньочерепні крововиливи завжди розцінювали як серйозні.

Як і у випадку з іншими антикоагулянтами, кровотеча може виникати у разі наявності супутніх факторів ризику, таких як:

- органічні ураження зі схильністю до кровотечі;
- інвазивні процедури або одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на гемостаз (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 2

| Категорії «Система-Орган-Клас» за класифікацією MedDRA | Профілактика ТГВ у хірургічних пацієнтів | Профілактика ТГВ у терапевтичних пацієнтів | Консервативне лікування ТГВ з емболією легеневої артерії або без неї | Нестабільна стенокардія / інфаркт міокарда без елевації сегмента ST | Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST |
|--|---|--|--|--|---|
| З боку судин | Дуже часто: геморагічні явища* Рідко: ретроперитонеальний крововилив | Часто: геморагічні явища* | Дуже часто: геморагічні явища* Нечасто: внутрішньочерепний крововилив, ретроперитонеальний крововилив | Часто: геморагічні явища* Рідко: ретроперитонеальний крововилив | Часто: геморагічні явища* Нечасто: внутрішньочерепний крововилив, ретроперитонеальний крововилив |

* Наприклад: гематома, екхімоз (не в місці ін'єкції), гематома рани, гематурія, носова кровотеча та шлунково-кишкова кровотеча.

Таблиця 3

Тромбоцитопенія та тромбоцитоз.

| Категорії «Система-Орган-Клас» за класифікацією MedDRA | Профілактика ТГВ у хірургічних пацієнтів | Профілактика ТГВ у терапевтичних пацієнтів | Консервативне лікування ТГВ з емболією легеневої артерії або без неї | Нестабільна стенокардія / інфаркт міокарда без елевації сегмента ST | Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST |
|--|--|--|--|---|--|
| З боку крові та лімфатичної системи | Дуже часто: тромбоцитоз* Часто: тромбоцитопенія | Нечасто: тромбоцитопенія | Дуже часто: тромбоцитоз* Часто: тромбоцитопенія | Нечасто: тромбоцитопенія | Часто: тромбоцитоз*, тромбоцитопенія Дуже рідко: імуноалергічна тромбоцитопенія |

* Кількість тромбоцитів > 400 Г/л

Інші небажані реакції, які спостерігались у клінічних дослідженнях, представлені нижче,

незалежно від показання до застосування препарату, та класифіковані за категоріями «Система-Орган-Клас», частотою виникнення та в порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 4

| Категорії «Система-Орган-Клас» за класифікацією MedDRA | Небажані ефекти (при застосуванні препарату при всіх показаннях) |
|---|---|
| З боку імунної системи | Часто: алергічна реакція, що в деяких випадках може призвести до припинення лікування препаратом Рідко: анафілактична або анафілактоїдна реакція |
| З боку печінки та жовчовивідних шляхів | Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми) |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Часто: кропив'янка, свербіння, еритема Нечасто: бульозний дерматит |
| Загальні розлади та реакції у місці введення препарату | Часто: гематома у місці ін'єкції*, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад, набряк, крововилив, алергічна реакція, запалення, утворення вузликів, інші реакції). Нечасто: некроз шкіри у місці ін'єкції, що може розвинути після появи пурпури чи інфільтративних болючих еритематозних бляшок, що вимагає негайного припинення лікування препаратом; місцеве подразнення. |
| Зміни при лабораторних та інструментальних дослідженнях | Рідко: гіперкаліємія |

* Ризик підвищується у разі недотримання рекомендованої техніки здійснення ін'єкції або використання невідповідного ін'єкційного матеріалу.

Досвід застосування у постмаркетинговий період.

Побічні реакції, наведені нижче, були виявлені у постреєстраційний період.

Оскільки про ці реакції повідомляли добровільно, їх частота оцінюється як невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

З боку імунної системи. Шкірні або системні алергічні реакції (анафілактичні або анафілактоїдні реакції, в тому числі шок), які у окремих випадках можуть призводити до відміни препарату.

З боку нервової системи. Головний біль.

З боку судин. Були зареєстровані випадки значних геморагічних ускладнень, деякі з них були летальними. Нечастими побічними реакціями були внутрішньочерепні та ретроперитонеальні крововиливи. Також реєструвалися випадки геморагічних ускладнень (кровотечі), таких як гематома, екхімози у місцях, відмінних від місця ін'єкції, гематома рани, гематурія, носова кровотеча та шлунково-кишкова кровотеча.

Геморагічні епізоди пов'язані головним чином з:

- *супутніми факторами ризику:* органічними ураженнями, при яких існує імовірність виникнення кровотечі, та деякими комбінаціями лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), віком, нирковою недостатністю, низькою масою тіла;
- *недотриманням терапевтичних рекомендацій*, а саме: тривалості лікування та корекції дози відповідно до маси тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровано рідкі випадки виникнення спінальної гематоми після застосування НМГ під час спінальної анестезії, аналгезії або епідуральної анестезії.

Ці побічні явища призводили до неврологічних розладів різного ступеня тяжкості, в тому числі до тривалого або постійного паралічу (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку крові та лімфатичної системи. Повідомлялося про виникнення тромбоцитопенії. Існує два її типи.

Тип I, тобто найбільш поширені випадки, зазвичай помірного ступеня тяжкості (більше

100000/мм³), з'являються на ранніх етапах (до 5 доби) і не потребують припинення лікування. Тип II, тобто рідкісні випадки тяжкої імуноалергічної тромбоцитопенії (ГІТ). Частота виникнення досліджена недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Можливе безсимптомне оборотне підвищення рівня тромбоцитів.

Геморагічна анемія.

Є дані щодо виникнення гіпереозинофілії, як ізольовано, так і на тлі шкірних реакцій, яка зникла після припинення лікування.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Зареєстровано випадки васкуліту внаслідок гіперчутливості шкіри. Були зареєстровані випадки некрозу шкіри, переважно у місці ін'єкції. Їм може передувати поява пурпури або інфільтрованих та болісних еритематозних плям. У таких випадках слід негайно припинити терапію.

Алопеція.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Повідомлялося про випадки гепатоцелюлярного або холестатичного ураження печінки.

З боку опорно-рухового апарату. Можливий розвиток остеопорозу при лікуванні протягом тривалого часу.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату. Після підшкірної ін'єкції можливе утворення гематоми у місці введення препарату. Були зареєстровані випадки болю у місці ін'єкції, інших реакцій, включаючи подразнення, набряк у місці ін'єкції, гіперчутливість, запалення та утворення вузликів. Цей ризик підвищується при недотриманні рекомендованої техніки проведення ін'єкцій та при використанні невідповідного ін'єкційного матеріалу. У результаті запальної реакції можуть виникнути вузлики у місці ін'єкції, які зникають протягом декількох днів. Їх поява не потребує припинення лікування.

Нефракціоновані гепарини можуть спричиняти гіпоальдостеронізм, який призводить до збільшення плазмового рівня калію. Рідко може виникнути клінічно значуща гіперкаліємія, особливо у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та цукровим діабетом.

Повідомлялося про випадки транзиторного підвищення рівнів трансаміназ.

Зареєстровано декілька випадків гіперкаліємії.

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 0,2 мл, 0,4 мл, 0,6 мл або 0,8 мл у шприці.

По 1 шприцу в блістері. По 1, 2 і 10 блістерів (з препаратом активністю 2000 анти-Ха МО, 4000 анти-Ха МО, 6000 анти-Ха МО) і по 1 і 2 блістери (з препаратом активністю 8000 анти-Ха МО), вкладених в пачку.

По 2 шприца в блістері. По 1 і 5 блістерів (з препаратом активністю 2000 анти-Ха МО, 4000 анти-Ха МО, 6000 анти-Ха МО) і по 1 блістеру (з препаратом активністю 8000 анти-Ха МО), вкладених в пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 24.01.2019.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
24.01.2019 № 192
Регистрационное удостоверение
№ UA/13119/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФЛЕНОКС
(FLENOX)

Состав:

действующее вещество: эноксапарин натрия;

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;

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа.

Антитромботические средства. Группа гепарина. Эноксапарины. Код АТХ В01А В05.

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 рандомизированы 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 показателя первичной конечной точки было безоговорочным независимо от подгруппы (возраст, пол, локализация инфаркта миокарда, диабет или инфаркт миокарда в анамнезе, тип назначенного тромболитика и промежутки 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 %, 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-IIa 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 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, который составляет 1,16 МЕ/мл ($n=16$), и среднего показателя площади под фармакокинетической кривой, что соответствует 88 %

равновесного уровня. Равновесное состояние достигается на второй день лечения.

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 одноразовом введении. Стабильные уровни активности эноксапарина довольно прогнозируемы при введении одноразовых доз. После повторного подкожного введения 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки равновесное состояние было достигнуто в период между 3-им и 4-ым днем, при этом средняя AUC была на 65 % выше, чем наблюдавшаяся при одноразовом 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 одноразового 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.

Клинические характеристики.

Показания.

- 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 тромбозом легочной артерии и не имеет тяжелых клинических симптомов, за исключением тромбоза 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.

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 в целом не рекомендуется в таких случаях:

Повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину или его производным, в том числе других низкомолекулярных гепаринов.

Наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) типа II, которая была вызвана нефракционным гепарином или низкомолекулярным гепарином (см. раздел «Особенности применения»).

Кровотечение или склонность к кровотечению, связанная с нарушением гемостаза (возможным исключением из этого противопоказания может быть диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, если оно не связано с гепаринотерапией (см. раздел «Особенности применения»).

Органические поражения, которые могут вызвать кровотечение.

Активное клинически значимое кровотечение.

Кроме того, этот препарат обычно не рекомендуется назначать в профилактических дозах пациентам в возрасте от 65 лет в сочетании со следующими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

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

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 обычно не рекомендуется применять:

- пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта, 30 мл/мин, см. раздел «Особенности применения»);

- в течение первых 24 часов после внутримозгового кровоизлияния.

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 в целом не рекомендуется в таких случаях:

Внутримозговое кровоизлияние.

Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки.

Из-за отсутствия соответствующих данных препарат не применяют пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта, 30 мл/мин), за исключением пациентов, находящихся на диализе. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью следует назначать нефракционированный гепарин. Для проведения расчета по формуле Кокрофта необходимо иметь данные последнего измерения массы тела больного (см. раздел «Особенности применения»).

Спинальную или эпидуральную анестезию не следует ни в коем случае применять пациентам, которые находятся на лечении низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Пациентам, получающим гепарин для лечения, а не для профилактики, противопоказана местная анестезия при плановых хирургических вмешательствах.

Не рекомендуется применять этот препарат в таких случаях.

При остром обширном ишемическом инсульте головного мозга с потерей сознания или без. Если инсульт вызван эмболией, в первые 72 часа после инсульта эноксапарин применять нельзя.

На сегодняшний день не определена эффективность лечебных доз НМГ, независимо от причины, обширности поражения или тяжести клинических проявлений инфаркта головного мозга.

При остром инфекционном эндокардите (кроме некоторых заболеваний сердца, вызванных эмболией).

При почечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30–60 мл/мин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Определенные лекарственные средства или терапевтические классы препаратов могут способствовать развитию гиперкалиемии: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярный или нефракционный), циклоспорин, такролимус и триметоприм.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от того, имеет ли пациент связанные с ней факторы риска. Риск возникновения гиперкалиемии возрастает, если вышеуказанные лекарственные средства применять одновременно.

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).

Нежелательные комбинации

С ацетилсалициловой кислотой в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах (и по аналогии *другие салицилаты*). Увеличивается риск кровотечения (угнетение функции тромбоцитов и поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под действием салицилатов). Следует применять жаропонижающие обезболивающие средства, не относящиеся к салицилатам (например парацетамол).

С НПВП, включая кеторолак (системное применение). Увеличивается риск кровотечения (угнетение функции тромбоцитов и поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под действием НПВП). Если невозможно избежать одновременного применения, следует проводить тщательный клинический надзор.

С декстраном 40 (парентеральное применение). Повышенный риск развития кровотечения (угнетение декстраном 40 функции тромбоцитов).

3 другими тромболитиками (например, альтеплазой, ретеплазой, стрептокиназой, тенектеплазой, урокиназой) и антикоагулянтами.

Комбинации, требующие принятия предупредительных мер.

С пероральными антикоагулянтами. Усиление антикоагулянтного эффекта. При замене гепарина пероральным антикоагулянтом следует усилить клиническое наблюдение.

Комбинации, которые следует учитывать.

С ингибиторами агрегации тромбоцитов (кроме ацетилсалициловой кислоты в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах), такими как абсиксимаб, ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах при кардиологических и неврологических показаниях, *берапрост, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан*: увеличивается риск кровотечения.

С осторожностью следует применять эноксапарин натрия с системными кортикостероидами.

Пациенты в возрасте до 65 лет.

Комбинации, которые следует учитывать. Комбинированное применение препаратов, влияющих на гемостаз, может увеличить риск возникновения кровотечения. Поэтому, независимо от возраста пациентов, следует учитывать (а следовательно, проводить длительное клиническое наблюдение и, возможно, лабораторное обследование) эффекты, возникающие

при одновременном применении НМГ в профилактических дозах с такими лекарственными средствами: пероральные антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов (абсиксимаб, НПВП, ацетилсалициловая кислота в любых дозах, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) и тромболитические препараты.

Особенности применения.

Препарат не разрешается вводить внутримышечно.

Хотя концентрации различных НМГ определяются в международных единицах (МЕ) анти-Ха активности, их эффективность зависит не только от их анти-Ха активности. Опасно заменять один режим дозирования НМГ на другой или на другой синтетический полисахарид, поскольку каждый режим был обоснован специфическими клиническими исследованиями. Следовательно, при применении каждого препарата следует соблюдать особую осторожность и выполнять специальные инструкции по применению.

Меры предосторожности при применении.

Риск возникновения кровотечения. Необходимо соблюдать рекомендованный режим дозирования (дозы и продолжительность лечения). Невыполнение этих рекомендаций может привести к развитию кровотечения, в частности у пациентов из групп повышенного риска (пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью).

Случаи тяжелых кровотечений были зарегистрированы у пациентов пожилого возраста, в том числе из-за снижения функции почек, возникающего с возрастом; у пациентов с почечной недостаточностью; у пациентов с массой тела ниже 40 кг; при лечении, продолжительность которого превысила рекомендуемую среднюю продолжительность 10 суток; при несоблюдении терапевтических рекомендаций (в частности касающихся продолжительности лечения и коррекции дозы в соответствии с массой тела при лечении); при одновременном применении с препаратами, которые повышают риск развития кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В любом случае пациенты пожилого возраста и/или пациенты с почечной недостаточностью, а также пациенты, лечение которых длится более 10 суток, должны находиться под специальным наблюдением.

В отдельных случаях количественное определение анти-Ха активности может быть полезным для выявления накопления препарата (см. раздел «Особенности применения»).

Риск ГИТ. Всегда следует предполагать возможность развития ГИТ и срочно определять уровень тромбоцитов (см. раздел «Особенности применения») при развитии у пациента, который получает НМГ (в лечебных или профилактических дозах) следующих тромботических осложнений:

- обострение тромбоза, лечение которого проводится;
- флебит;
- легочный эмболизм;
- острая ишемия нижних конечностей;
- инфаркт миокарда или ишемический инсульт.

Механические протезы клапанов сердца.

Применение эноксапарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с механическими протезами клапанов сердца отдельно не изучалось. Однако несколько отдельных случаев тромбоза было зарегистрировано у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, которые получали эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Беременность. В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца, которые получали эноксапарин в дозе 100 анти-Ха МЕ эноксапарина/кг два раза в сутки для уменьшения риска тромбоэмболических осложнений, у двух из восьми беременных развился тромбоз, повлекший обструкцию клапана, которая привела к гибели женщины и плода. Отдельные случаи тромбоза механического клапана сердца у беременных женщин, получавших эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений, были также зарегистрированы во время послерегистрационного надзора за препаратом. Таким образом, у таких пациентов риск тромбоэмболических осложнений повышен.

Медицинская профилактика.

Профилактическое лечение оправдано в случае острой инфекции или ревматического заболевания, только если присутствуют хотя бы один из следующих факторов риска венозной тромбоэмболии:

- возраст старше 75 лет;
- заболевания раком;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе;
- ожирение;
- лечение гормонами;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Очень ограничен опыт применения в целях профилактики пациентам старше 80 лет с массой тела менее 40 кг.

Предостережения при применении.

Кровотечение. Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно возникновение кровотечения (см. раздел «Побочные реакции»). При развитии кровотечения следует исследовать его причину и назначить соответствующее лечение.

Функция почек. Перед началом лечения НМГ следует оценить функцию почек, в частности у пациентов в возрасте от 75 лет, путем определения клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта, используя данные последнего измерения массы тела:

- для пациентов мужского пола: $КК = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / (0,814 \times \text{креатинин в сыворотке крови})$, где возраст выражен в годах, масса тела - в килограммах, а креатинин в сыворотке – в мкмоль/л;
- для женщин эту формулу корректируют путем умножения результата на 0,85.

Если сывороточный креатинин выражен в мг/мл, значение показателя следует умножить на коэффициент 8,8.

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

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

Лабораторные показатели.

Контроль уровня тромбоцитов у пациентов, применяющих НМГ и имеют риск ГИТ (например ГИТ II типа).

НМГ могут привести к развитию ГИТ II типа - серьезной иммуноопосредованной тромбоцитопении, которая может привести к артериальным или венозным тромбоэмболическим событиям, которые могут быть опасными для жизни или ухудшать функциональный прогноз для пациентов (см. раздел «Побочные реакции»). Для своевременного выявления ГИТ у пациентов необходимо осуществлять соответствующий надзор.

Пациенты, перенесшие оперативное вмешательство или недавно получившие травму (в течение 3 месяцев). Независимо от того, назначают с целью лечения или профилактики, во всех случаях необходимо систематически проводить лабораторные исследования, поскольку частота ГИТ составляет > 0,1 % или даже > 1 % в хирургии и травматологии. Эти исследования должны включать определение количества тромбоцитов:

- перед назначением НМГ или не позднее чем через 24 часа после начала терапии препаратом;
- потом дважды в неделю в течение одного месяца (период максимального риска);
- в дальнейшем в случае длительного лечения – один раз в неделю до прекращения лечения.

Пациенты с другими состояниями, отличными от оперативного вмешательства или недавней травмы (в течение 3 месяцев). Независимо от того, назначают препарат с целью лечения или профилактики, необходимы систематические лабораторные исследования в соответствии с теми же принципами, которые применяются в хирургии и травматологии (см. выше), у пациентов:

- ранее получавших нефракционированный гепарин (НФГ) или НМГ в последние 6 месяцев, учитывая, что частота ГИТ составляет $> 0,1\%$ или даже $> 1\%$;
- имеющих значимые сопутствующие заболевания, учитывая потенциальную тяжесть ГИТ у таких пациентов.

В других случаях, учитывая более низкую частоту развития ГИТ ($< 0,1\%$), мониторинг количества тромбоцитов может быть ограничен следующими мерами:

- одноразовый контроль количества тромбоцитов в начале лечения или не позднее чем через 24 часа после начала лечения;
- контроль количества тромбоцитов при наличии клинических симптомов, указывающих на ГИТ (любой новый эпизод артериальной и/или венозной тромбоэмболии, любое болезненное поражение кожи в месте инъекции, любые аллергические или анафилактические симптомы на фоне лечения). Пациентов следует проинформировать о возможности возникновения таких симптомов и о необходимости сообщать о них врачу.

Следует заподозрить возникновение ГИТ, если содержание тромбоцитов ниже $150\ 000/\text{мм}^3$ (или $150\ \text{г/л}$) и/или если наблюдается относительное уменьшение количества тромбоцитов на 30–50% по сравнению с количеством тромбоцитов до начала лечения. ГИТ развивается преимущественно с 5 по 21-е сутки после начала лечения гепарином (с максимальной частотой развития примерно через 10 суток). Однако у пациентов с ГИТ в анамнезе это осложнение может возникнуть значительно раньше. Единичные случаи наблюдались также и после 21-го дня лечения. В связи с этим следует прилагать систематические усилия для выявления пациентов с таким анамнезом путем детального опроса перед началом лечения. Во всех случаях возникновения ГИТ является неотложным состоянием и требует консультации со специалистом. Любое значительное уменьшение количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с начальными показателями) является предупредительным сигналом, даже если показатели не достигли критического уровня. Если наблюдается снижение количества тромбоцитов, то во всех случаях необходимо принять следующие меры:

1. Немедленно определить количество тромбоцитов для подтверждения полученных результатов.

2. Отменить терапию гепарином, если этот анализ подтверждает снижение количества тромбоцитов или даже указывает на его усиление и если другой очевидной причины этого не выявлено. Для проведения *in vitro* теста на агрегацию тромбоцитов и иммунологического исследования образец необходимо поместить в пробирку с цитратным раствором. Однако при таких условиях неотложные меры, которые необходимо принять, не должны основываться на результатах *in vitro* теста на агрегацию тромбоцитов или иммунологического исследования, поскольку существует лишь несколько специализированных лабораторий, которые могут проводить такие тесты в обычном порядке, а их результаты можно получить, в лучшем случае только через несколько часов. Однако такие исследования необходимы, так как они могут помочь диагностировать это осложнение, поскольку риск возникновения тромбоза при продолжении лечения гепарином в таких случаях очень высок.

3. Проводить профилактику или лечение тромботических осложнений, связанных с ГИТ. Если продолжение антикоагулянтной терапии является очень важным, гепарин следует заменить антитромботическим средством, принадлежащим к другой группе препаратов, например данапароидом натрия или лепирудином, который назначают в лечебных или профилактических дозах индивидуально для каждого пациента. Замену пероральными антикоагулянтами можно проводить только после возвращения количества тромбоцитов к норме, поскольку существует риск обострения тромбоза при применении пероральных антикоагулянтов.

Замена гепарина пероральными антикоагулянтами.

Следует усилить клиническое наблюдение и повысить частоту выполнения лабораторных анализов (протромбиновое время, выраженное как международное нормализованное отношение (МНО)) для контроля за эффективностью пероральных антикоагулянтов.

В связи с существованием промежутка времени для достижения максимального эффекта перорального антикоагулянта, лечение гепарином в постоянной дозе нужно продолжать в течение времени, необходимого для поддержания МНО в пределах желательного терапевтического интервала при определении в двух последовательных анализах.

Мониторинг антифактор-Ха активности. Поскольку большинство клинических

исследований, которые продемонстрировали эффективность НМГ, были проведены с применением дозы, рассчитанной в соответствии с массой тела пациента, и без специального мониторинга лабораторных показателей, значение лабораторного контроля для оценки эффективности НМГ не установлено. Однако мониторинг анти-Ха активности может быть полезным для контроля риска возникновения кровотечения в определенных клинических ситуациях, которые часто связаны с риском передозировки.

Эти ситуации преимущественно касаются лечебных показаний к применению НМГ и связаны с дозами, вводимыми пациентам с:

- легкой и умеренной почечной недостаточностью (КК – примерно 30–60 мл/мин, рассчитанный по формуле Кокрофта). Поскольку НМГ выводится преимущественно с мочой, в отличие от стандартного нефракционированного гепарина, любая почечная недостаточность может стать причиной относительной передозировки. Тяжелая почечная недостаточность является противопоказанием к применению НМГ в лечебных дозах (см. раздел «Противопоказания»);
- чрезмерно большой или чрезмерно низкой массой тела (похудение или даже кахексия, ожирение);
- кровотечением неясной этиологии.

В отличие от этого, мониторинг лабораторных показателей не рекомендован при применении профилактических доз, если НМГ применяются согласно терапевтических рекомендаций (в частности относительно продолжительности лечения) или при проведении гемодиализа.

Для выявления возможной кумуляции гепарина после многократного введения препарата рекомендуется в случае необходимости проводить забор крови для анализа на пике активности (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 2–3 суток, следует решать индивидуально в зависимости от результатов предыдущего исследования. Следует также рассмотреть возможность корректировки дозы НМГ.

Определено, что анти-Ха активность изменяется в зависимости от вида каждого НМГ и каждого режима дозирования.

По информации, основанной на существующих данных, среднее значение (\pm стандартное отклонение), которое наблюдалось через 4 часа после седьмой инъекции эноксапарина в дозе **100 анти-Ха МЕ/кг/инъекцию** два раза в сутки, **составляло 1, 20 \pm 0,17 анти-Ха МЕ/мл.**

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

Контроль АЧТВ.

Некоторые НМГ вызывают умеренное повышение АЧТВ. Поскольку клиническое значение этого теста не установлено, то нет необходимости использовать этот тест для мониторинга лечения.

Спинальная/эпидуральная анестезия у больных, получающих профилактическое лечение НМГ. Никогда нельзя проводить эпидуральную или спинальную анестезию пациентам, которые получают терапию НМГ в лечебных дозах.

Как и в случае применения других антикоагулянтов, при применении НМГ при проведении спинальной/эпидуральной анестезии сообщалось о редких случаях спинальных гематом, которые вызывали длительный или постоянный паралич.

Риск развития спинальной гематомы выше в случае эпидуральной анестезии, которая проводится с применением катетера, чем в случае спинальной анестезии.

Риск возникновения этих редких событий может расти при длительном использовании эпидуральных катетеров в послеоперационный период **или у пациентов, в прошлом перенесших хирургические вмешательства на позвоночнике или имеющих деформацию позвоночника (например анкилозирующий спондилоартрит).**

Установку или удаление катетера лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект эноксапарина является низким. Однако точное время достижения достаточного низкого антикоагулянтного эффекта у каждого отдельного пациента неизвестен.

Если предоперационное применение НМГ необходимо (пациенты, которые долгое время

прикованы к постели, травма) и если польза от местной/региональной спинальной анестезии или люмбальной пункции была тщательно взвешена, пациентам, которые получили перед операцией инъекцию НМГ, можно проводить такую анестезию при условии, что между инъекцией гепарина и спинальной анестезией прошло не менее 12 часов. Однако, поскольку анти-Ха активность может сохраняться и после этого 12-часового интервала времени, все еще может возникнуть нейроаксиальная гематома. У пациентов с КК < 30 мл/мин может быть целесообразно выдерживать по крайней мере 24 часа между инъекцией гепарина и спинальной анестезией.

Рекомендуется проводить тщательный мониторинг неврологического статуса пациента, помня о риске возникновения спинальной гематомы.

Почти у всех больных через 6–8 часов после анестезии или после удаления катетера можно начинать профилактическую терапию НМГ с контролем неврологического состояния.

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата одновременно с другими лекарственными средствами, которые влияют на гемостаз (особенно нестероидными противовоспалительными препаратами, аспирином).

Состояния, сопровождающиеся особым риском.

Контроль за проведением лечения необходимо повысить в следующих случаях:

- печеночная недостаточность;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных язв или других органических поражений, которые могут вызвать кровотечение;
- сосудистое хориоретинальное заболевание;
- послеоперационный период после хирургического вмешательства на головном или спинном мозге;
- люмбальная пункция: следует учитывать риск интраспинального кровотечения и по возможности откладывать ее проведение как можно дольше;
- одновременное применение с лекарственными средствами, которые влияют на гемостаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перкутанные процедуры реваскуляризации коронарных артерий.

Для минимизации риска развития кровотечения у пациентов, которым проводится ПКВ с целью лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q или острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, следует точно придерживаться рекомендуемых промежутков времени между введением доз эноксапарина. Важное значение имеет достижение гемостаза в месте пункции после проведения ПКВ. В случае применения специальных средств для закрытия сосуда (гемостатических устройств) следует немедленно удалить проводник. В случае ручной компрессии проводник необходимо удалить через 6 часов после последнего подкожного/внутривенного введения эноксапарина. При продолжении лечения с применением эноксапарина следующую инъекцию следует делать не ранее чем через 6-8 часов после удаления проводника. Необходимо наблюдать за местом пункции кожи при ПКВ для выявления любых признаков кровотечения или гематомы.

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.

В исследованиях на животных не было обнаружено никаких доказательств тератогенного влияния эноксапарина. В случае отсутствия какого-либо тератогенного воздействия у животных, не ожидается этого эффекта у человека.

Вещества, которые способствуют возникновению пороков развития у человека, оказались тератогенными у животных при хорошо проведенных исследованиях у двух видов.

Профилактическое лечение в I триместре беременности.

Недостаточно клинических данных для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов эноксапарина при его профилактическом применении в I триместре беременности или в качестве лечебной терапии в течение всей беременности.

Поэтому как предостережение эноксапарин нежелательно назначать с профилактической

целью в течение первого триместра беременности.

Если планируется проводить эпидуральную анестезию, то профилактическое применение гепарина следует прекратить, если есть такая возможность, как минимум за 12 часов до проведения анестезии.

Профилактическое лечение во II и III триместрах беременности.

Из тех ограниченных данных, которые существуют в настоящее время, относительно клинического применения эноксапарина во II и III триместрах беременности, неизвестно о каких-либо тератогенных или фетотоксических эффектах эноксапарина в профилактических дозах. Однако, чтобы оценить его влияние в этих условиях, следует провести дополнительные исследования.

Таким образом, применение профилактических доз эноксапарина во II и III триместрах следует рассматривать только в случае необходимости.

Если планируется проводить эпидуральную анестезию, то профилактическое применение гепарина следует прекратить, если есть такая возможность, как минимум за 12 часов до проведения анестезии.

Период кормления грудью. Поскольку гастроинтестинальная абсорбция у новорожденных невозможна в принципе, женщинам, которые кормят ребенка грудью, лечение эноксапарином не противопоказано.

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

Беременность. В исследованиях на животных не было обнаружено никаких доказательств тератогенного влияния эноксапарина, поэтому не ожидается этого эффекта у человека.

Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов эноксапарина при его введении в лечебных дозах в период беременности.

Поэтому в качестве меры предосторожности, эноксапарин в лечебных дозах обычно не следует назначать в период беременности.

Ни в коем случае нельзя проводить спинальную или эпидуральную анестезию у пациентов, получающих терапию НМГ в лечебных дозах.

Кормление грудью. Поскольку гастроинтестинальная абсорбция у новорожденных маловероятна, женщинам кормящим грудью лечение эноксапарином не противопоказано.

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

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

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 поочередно в правый и левый бок, используя разные места для каждой инъекции. Иглу нужно ввести на полную длину вертикально в толщину складки кожи, а не под углом к ней, которая образовалась между большим и указательным пальцами. Складку кожи необходимо удерживать на протяжении всего введения инъекции. Нельзя терять 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 проводят 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 для 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 тромбозии 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 «Особенности применения»).

- *Схема введения.* Препарат Фленокс вводить 1 раз в сутки подкожно.
- *Доза.* Дозу следует определять на основе оценки риска для конкретного пациента, 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 тромбозии, 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 тромбозии, связанный с видом хирургического вмешательства (особенно при онкологических операциях) и/или с анамнезом пациента (были случаи венозной тромбозии), 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 тромбоземболии (см. раздел «Особенности применения»);

– 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 тромбоземболии 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 тромбоземболии 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 одноразовой 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 постоперативный период) 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 тромбоземболией 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, необходимые для инъекционного введения, когда разведение осуществляется для больных, которым проводится коронарная ангиопластика

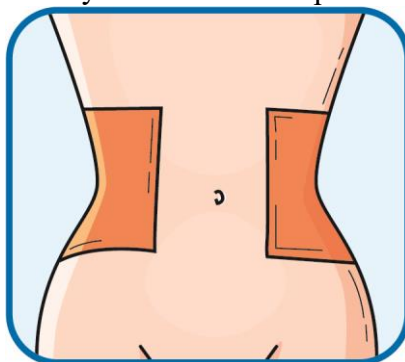
| Масса тела, кг | Необходимая доза, анти-Ха МЕ | Объем, необходимый для инъекционного введения, при разведении до 300 МЕ/мл (т.е. 0,3 мл (3000 анти-Ха МЕ) препарата Фленокс, разведенные в 10 мл растворителя)), мл |
|----------------|------------------------------|---|
| 45 | 1350 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 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)).

Инструкции по самостоятельному введению препарата Фленокс в шприц-дозе

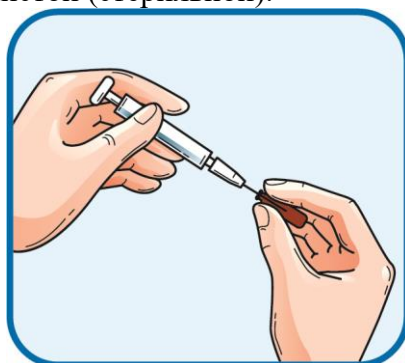
1. Вымыть руки водой с мылом. Высушить их.
2. Выбрать участок в правой или левой части живота. Этот участок должен быть отдален (по направлению к бокам) от пупка минимум на 5 сантиметров.



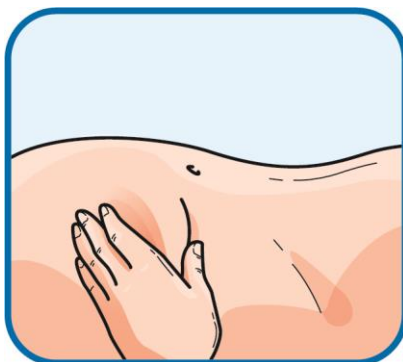
3. Изменять место инъекции, выполняя ее попеременно в правую и левую стороны живота, в зависимости от того, в какую сторону было сделано инъекцию в прошлый раз. Очистить место инъекции тампоном со спиртом.



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



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



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



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

8. Ввести иглу, извлекая ее прямо в обратном направлении. Теперь можно отпустить складку кожи. Сразу же выбросить шприц в ближайший контейнер для острых предметов.

Во избежание образования синяка не растирать место инъекции после введения препарата.

Дети.

Из-за отсутствия соответствующих данных не рекомендуется применять НМГ в педиатрической практике.

Передозировка.

Случайная передозировка при подкожном введении значительных доз НМГ может привести к возникновению геморрагических осложнений.

В случае кровотечения некоторых пациентов можно лечить протамина сульфатом, при этом следует учитывать, что:

- эффективность протамина сульфата значительно ниже, чем эффективность, которая наблюдается при передозировке нефракционного гепарина;
- перед применением протамина сульфата из-за возможности возникновения нежелательных явлений (в частности анафилактического шока) следует тщательно взвесить соотношение польза/риск.

Нейтрализацию эноксапарина осуществлять путем медленного внутривенного введения протамина (сульфата или гидрохлорида).

Необходимая доза протамина зависит от:

- введенной дозы гепарина (100 антигепариновых единиц протамина нейтрализуют активность 100 анти-Ха МЕ НМГ), если с момента введения эноксапарина натрия прошло не более 8 часов;
- времени, прошедшего после инъекции гепарина:
- если эноксапарин натрия вводили более 8 часов назад или необходимо ввести вторую дозу протамина, можно провести инфузию 50 антигепариновых единиц протамина на 100 анти-Ха МЕ эноксапарина;
- если эноксапарин вводили более 12 часов назад, то необходимости во введении протамина нет.

Эти рекомендации предназначены для пациентов с нормальной функцией почек, которые получают повторные дозы препарата.

Однако полностью нейтрализовать анти-Ха активность эноксапарина невозможно.

Кроме того, нейтрализация может носить временный характер вследствие особенностей фармакокинетики всасывания НМГ, в результате чего может возникнуть необходимость распределить общую рассчитанную дозу протамина на несколько инъекций (2–4), которые вводят в течение 24 часов.

При попадании низкомолекулярного гепарина в желудок, даже в больших количествах, тяжелые осложнения маловероятны (таких случаев зарегистрировано не было) вследствие незначительного всасывания лекарственного средства в желудке и кишечнике.

Побочные реакции.

Побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и о которых сообщали в постмаркетинговый период, подробно описаны ниже.

По частоте возникновения побочные реакции распределены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Опыт применения в клинических исследованиях. Применение эноксапарина изучали среди более чем 15 000 пациентов в рамках клинических исследований.

Количество пациентов, показания и схемы дозирования подробно указаны в таблице 1.

Таблица 1

| | Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у хирургических пациентов | Профилактика ТГВ у терапевтических пациентов во время острого заболевания | Лечение ТГВ с эмболией легочной артерии или без нее | Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q | Лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST |
|--|---|---|--|--|---|
| Количество пациентов, которые получали эноксапарин | 1776 | 1169 | 559 | 1578 | 10 176 |
| Схема дозирования | 40 мг подкожно один раз в сутки | 40 мг подкожно один раз в сутки | 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов или 1,5 мг/кг подкожно один раз в сутки | 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов | 30 мг внутривенно болюсно, после чего по 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов |

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

Геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях:

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

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

- органические поражения со склонностью к кровотечению;

- инвазивные процедуры или одновременное применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Таблица 2

| Категории «Система-Орган-Класс» по классификации MedDRA | Профилактика ТГВ у хирургических пациентов | Профилактика ТГВ у терапевтических пациентов | Консервативное лечение ТГВ с эмболией легочной артерии или без нее | Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без элевации сегмента ST | Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST |
|---|---|--|---|---|---|
| Со стороны сосудов | Очень часто: геморрагические явления* Редко: ретроперитонеальное кровоизлияние | Часто: геморрагические явления * | Очень часто: геморрагические явления* Нечасто: внутримозговое кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние | Часто: геморрагические явления* Редко: ретроперитонеальное кровоизлияние | Часто: геморрагические явления* Нечасто: внутримозговое кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние |

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

Таблица 3

Тромбоцитопения и тромбоцитоз.

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

* Количество тромбоцитов > 400 г/л

Другие нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях, представлены ниже независимо от показания к применению препарата, и классифицированы по категориям «Система-Орган-класс», частоте возникновения и в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 4

| Категории «Система-Орган-Класс» по классификации MedDRA | Нежелательные эффекты (при применении препарата при всех показаниях) |
|---|--|
| Со стороны иммунной системы | Часто: аллергическая реакция, которая в некоторых случаях может привести к прекращению лечения препаратом Редко: анафилактическая или анафилактоидная реакция |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей | Очень часто: повышение уровней печеночных ферментов (главным образом трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | Часто: крапивница, зуд, эритема Нечасто: буллезный дерматит |
| Общие расстройства и реакции в месте введения препарата | Часто: гематома в месте инъекции*, боль в месте инъекции, другая реакция в месте инъекции (например, отек, кровоизлияние, аллергическая реакция, воспаление, образование узелков, другие реакции). Нечасто: некроз кожи в месте инъекции, который может развиться после появления пурпуры или инфильтративных болезненных эритематозных бляшек, требующих немедленного прекращения лечения препаратом; местное раздражение. |
| Изменения при лабораторных и инструментальных исследованиях | Редко: гиперкалиемия |

*Риск повышается в случае несоблюдения рекомендованной техники осуществления инъекции или использования несоответствующего инъекционного материала.

Опыт применения в постмаркетинговый период.

Побочные реакции, приведенные ниже, были обнаружены в пострегистрационный период.

Поскольку об этих реакции сообщали добровольно, их частота оценивается как «неизвестная» (не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы. Кожные или системные аллергические реакции (анафилактические или анафилактоидные реакции, в том числе шок), которые в отдельных случаях могут приводить к отмене препарата.

Со стороны нервной системы. Головная боль.

Со стороны сосудов.

Были зарегистрированы случаи значительных геморрагических осложнений, некоторые из них были летальными. Нечастыми побочными реакциями были внутричерепные и ретроперитонеальные кровоизлияния. Также регистрировались случаи геморрагических осложнений (кровотечения), таких как гематома, экхимозы в местах, отличных от места инъекции, гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение.

Геморрагические эпизоды, которые главным образом связаны с:

- *сопутствующими факторами риска*: органическими поражениями, при которых существует вероятность возникновения кровотечения, и некоторыми комбинациями лекарственных средств (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), возрастом, почечной недостаточностью, низкой массой тела;

- *несоблюдением терапевтических рекомендаций*, а именно: продолжительности лечения и коррекции дозы в соответствии с массой тела (см. раздел «Особенности применения»).

Зарегистрировано редкие случаи возникновения спинальной гематомы после применения НМГ при спинальной анестезии, анальгезии или эпидуральной анестезии.

Эти побочные явления приводили к неврологическим расстройствам различной степени тяжести, в том числе к длительному или постоянному параличу (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны крови и лимфатической системы. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении. Существует два ее типа.

Тип I, то есть наиболее распространенные случаи, обычно умеренной степени тяжести (более 100000/мм³), появляются на ранних этапах (до 5 суток) и не требуют прекращения лечения.

Тип II, то есть редкие случаи тяжелой иммуноаллергической тромбоцитопении (ГИТ). Частота возникновения исследована недостаточно (см. раздел «Особенности применения»).

Возможно бессимптомное обратимое повышение уровня тромбоцитов.

Геморрагическая анемия.

Есть данные о возникновении гиперэозинофилии, как изолированно, так и на фоне кожных реакций, которая исчезала после прекращения лечения.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Зарегистрированы случаи васкулита вследствие гиперчувствительности кожи. Были зарегистрированы случаи некроза кожи, преимущественно в месте инъекции. Им может предшествовать появление пурпуры или инфильтрированных и болезненных эритематозных пятен. В таких случаях следует немедленно прекратить терапию.

Алопеция.

Со стороны печени и желчевыводящих путей. Сообщалось о случаях гепатоцеллюлярного или холестатического поражения печени.

Со стороны опорно-двигательного аппарата. Возможно развитие остеопороза при лечении в течение длительного времени.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата. После подкожной инъекции возможно образование гематомы в месте введения препарата. Были зарегистрированы случаи боли в месте инъекции, других реакций, включая раздражение, отек в месте инъекции, гиперчувствительность, воспаления и образования узелков. Этот риск повышается при несоблюдении рекомендуемой техники проведения инъекций и при использовании неподходящего инъекционного материала. В результате воспалительной реакции могут возникнуть узелки в месте инъекции, которые исчезают в течение нескольких дней. Их появление не требует прекращения лечения.

Нефракционированные гепарины могут вызвать гипоальдостеронизм, который приводит к увеличению плазменного уровня калия. Редко может возникнуть клинически значимая гиперкалиемия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом.

Сообщалось о случаях транзиторного повышения уровня трансаминаз.

Зарегистрировано несколько случаев гиперкалиемии.

Срок годности. 2 года. Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость. Не смешивать с другими лекарственными средствами.

Упаковка. 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.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

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

Дата последнего пересмотра. 24.01.2019.