

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНОКСАПАРИН-ФАРМЕКС
(ENOXAPARIN-PHARMEX)

Склад:

діюча речовина: еноксапарин натрію;

1 мл розчину містить 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно 100 мг еноксапарину натрію;

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

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

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

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

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група

Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТХ В01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еноксапарин є низькомолекулярним гепарином, у якого антитромботична та антикоагулянтна активність стандартного гепарину не пов'язані між собою. Йому властива більш висока анти-Ха активність, ніж анти-ІІа або антитромбінова активність. Для еноксапарину співвідношення цих двох видів активності становить 3,6.

У профілактичних дозах він не чинить значної дії на рівень активованого часткового тромбoplastинового часу (аЧТЧ).

На піку активності лікувальних доз аЧТЧ може бути в 1,5-2,2 раза більше контрольного часу. Це подовження вказує на залишкову антитромбінову дію.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні показники еноксапарину оцінювали на підставі тривалості анти-Ха та анти-ІІа активності у плазмі крові при рекомендованих дозах (валідовані амідолітичні методи) після одноразового та повторного підшкірного введення і після одноразової внутрішньовенної ін'єкції.

Біодоступність

Еноксапарин, що вводиться підшкірно, швидко і майже повністю всмоктується (приблизно 100 %).

Максимальна активність у плазмі крові спостерігається через 3-4 години після введення. Така максимальна активність (що виражена у анти-Ха МО) становить $0,18 \pm 0,04$ (після 2000 анти-Ха МО), $0,43 \pm 0,11$ (після 4000 анти-Ха МО) при профілактичному лікуванні та $1,01 \pm 0,14$ (після 10000 анти-Ха МО) при лікувальній терапії.

Болюсна внутрішньовенна ін'єкція 3000 анти-Ха МО з подальшими підшкірними ін'єкціями по 100 анти-Ха МО/кг кожні 12 годин призводить до досягнення першого максимального рівня концентрації антифактора Ха, що дорівнює $1,16$ МО/мл ($n=16$), та середнього показника площі під фармакокінетичною кривою, що відповідає 88 % рівноважного рівня. Рівноважний стан досягається на другий день лікування. У межах рекомендованих доз фармакокінетика еноксапарину є лінійною.

Внутрішньоіндивідуальна та міжіндивідуальна варіабельність низька. Після повторних підшкірних введень здоровим добровольцям 4000 анти-Ха МО один раз на добу рівноважний стан досягається на 2-й день, при цьому середня активність еноксапарину приблизно на 15 % вища, ніж після одноразової дози. Рівень активності еноксапарину в рівноважному стані можна передбачити за фармакокінетикою одноразової дози. Після багаторазового підшкірного введення по 100 анти-Ха МО/кг два рази на добу рівноважний стан досягається на 3-4-й день, середній показник площі під фармакокінетичною кривою приблизно на 65

% вищий, ніж після одноразової дози, а максимальний та мінімальний рівні анти-Ха активності дорівнюють 1,2 та 0,52 анти-Ха МО/мл відповідно. Виходячи з фармакокінетики еноксапарину натрію, ця різниця, що спостерігається для рівноважного стану, є передбачуваною і знаходиться в межах терапевтичного інтервалу. Анти-Па активність у плазмі крові після підшкірного введення приблизно в 10 разів нижча за анти-Ха активність. Середня максимальна анти-Па активність спостерігається приблизно через 3-4 години після підшкірної ін'єкції і досягає 0,13 анти-Па МО/мл при повторних введеннях дози 100 анти-Ха МО/кг 2 рази на добу.

Фармакокінетичної взаємодії між еноксапарином та тромболітичними засобами при одночасному введенні не спостерігалось.

Розподіл

Об'єм розподілу анти-Ха активності еноксапарину становить близько 5 л і є наближеним до об'єму крові.

Метаболізм

Еноксапарин метаболізується переважно в печінці (десульфатизація, деполімеризація).

Виведення

Після підшкірного введення період напіввиведення анти-Ха активності у низькомолекулярних гепаринів вищий, ніж у нефракціонованих гепаринів.

Еноксапарину властиве монофазне виведення з періодом напіввиведення близько 4 годин після підшкірного введення одноразової дози і близько 7 годин після введення повторних доз.

У низькомолекулярного гепарину анти-Па активність у плазмі крові знижується швидше, ніж анти-Ха активність.

Еноксапарин та його метаболіти виводяться нирками (ненасичуваний механізм) і через жовчовивідні шляхи.

Нирковий кліренс фрагментів, що мають анти-Ха активність, становить близько 10 % від введеної дози, а загальна ниркова екскреція активних та неактивних речовин – 40 % дози.

Групи високого ризику

Пацієнти літнього віку.

Виведення уповільнене через фізіологічно знижену функцію нирок у цій групі. Ця зміна не впливає на дозування та режим введення при профілактичній терапії, якщо ниркова функція у таких хворих залишається в прийнятних межах, тобто коли вона лише трохи знижена.

Перед початком лікування низькомолекулярним гепарином (НМГ) у хворих віком понад 75 років необхідно систематично оцінювати функції нирок за формулою Кокрофта-Голта (див. розділ «Особливості застосування»).

Хворі з легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну >30 мл/хв):

іноді може бути корисним вести спостереження за активністю циркулюючого анти-Ха фактора для запобігання передозування, якщо еноксапарин застосовують з лікувальною метою (див. розділ «Особливості застосування»).

Гемодіаліз.

Низькомолекулярний гепарин вводиться в артеріальну магістраль контуру для гемодіалізу у відповідних дозах з метою запобігання тромбоутворенню у системі.

Фармакокінетичні параметри, в принципі, залишаються незмінними, за винятком випадків передозування або випадків, коли препарат потрапляє у загальне кров'яне русло, що призводить до зростання анти-Ха активності, пов'язаної із термінальною нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком;
- 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 зубці у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою;
- лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегменту 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-фактор 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 не можна застосовувати у таких випадках:

- підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, включаючи інші низькомолекулярні гепарини;
- наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу II, спричиненої застосуванням нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину (див. розділ «Особливості застосування»);
- геморагічні прояви або схильність до кровотечі у зв'язку з порушенням гемостазу (винятком для цього протипоказання може бути синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, якщо він не пов'язаний з лікуванням гепарином (див. розділ «Особливості застосування»);
- органічні ураження органів з імовірністю виникнення кровотечі;
- клінічно значуща активна кровотеча;
- активна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки;
- дитячий вік.

Хворим, які отримують гепарин для лікування, а не для профілактики, місцеву регіонарну анестезію при планових хірургічних втручаннях не застосовують.

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 загалом не рекомендований у таких випадках:

- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну приблизно 30 мл/хв за формулою Кокрофта-Голта, див. розділ «Особливості застосування»);
- у перші 24 години після внутрішньомозкового крововиливу.

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

- ацетилсаліцилова кислота у знеболювальних, жарознижувальних і протизапальних дозах;
- нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (системне застосування);
- декстран 40 (парентеральне введення).

Для доз 6000 анти-фактор Ха МО/0,6 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 60 мг; 8000 анти-фактор

Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 80 мг

Цей лікарський засіб загалом не рекомендований у таких випадках: _____

- внутрішньомозковий крововилив;
- через відсутність відповідних даних препарат не застосовувати хворим із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта-Голта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. Хворим із тяжкою нирковою недостатністю слід призначати нефракціонований гепарин.

Для проведення розрахунку за формулою Кокрофта-Голта необхідно мати дані останнього вимірювання маси тіла хворого (див. розділ «Особливості застосування»).

- Спінальну або епідуральну анестезію не слід ні в якому разі застосовувати для хворих, які знаходяться на лікуванні НМГ.

Не рекомендується застосовувати препарат у таких випадках:

- гострий обширний ішемічний інсульт головного мозку з втратою свідомості або без. Якщо інсульт спричинено емболією, у перші 72 години після інсульту еноксапарин застосовувати не можна; ефективність лікувальних доз НМГ все ще не визначено, незалежно від причини, обширності ураження або тяжкості клінічних проявів інфаркту головного мозку;
 - гострий інфекційний ендокардит (крім деяких захворювань серця, спричинених емболією);
 - ниркова недостатність легкого або помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв).
- Крім того, цей препарат *загалом не рекомендується* призначати у комбінації з такими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):
- ацетилсаліцилова кислота у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах;
 - нестероїдні протизапальні засоби (*системне застосування*);
 - декстран 40 (*парентеральне застосування*).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Певні лікарські засоби або терапевтичні класи можуть сприяти розвитку гіперкаліємії: солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібітори ангіотензину II, нестероїдні протизапальні препарати, гепарини (низькомолекулярний або нефракціонований гепарин), циклоспорин та такролімус, триметоприм.

Розвиток гіперкаліємії може залежати від пов'язаних з нею факторів ризику.

Ризик її виникнення зростає, якщо вищевказані лікарські засоби застосовуються одночасно.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Небажані комбінації

Ацетилсаліцилова кислота у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах (і за аналогією інші саліцилати)

Збільшується ризик кровотечі (пригнічення функції тромбоцитів під дією саліцилатів та ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту).

Слід застосовувати жарознижуючі знеболюючі засоби, що не належать до саліцилатів (наприклад, парацетамол).

НПЗЗ, включаючи кеторолак (системне застосування)

Збільшується ризик кровотечі (пригнічення функції тромбоцитів під дією НПЗЗ та ураження слизової оболонки травного тракту).

Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід проводити ретельне клінічне спостереження.

Декстран 40 (парентеральне застосування)

Підвищений ризик кровотечі (пригнічення декстраном 40 функції тромбоцитів).

Комбінації, що потребують вживання запобіжних заходів

Пероральні антикоагулянти

Посилення антикоагулянтного ефекту.

При заміні гепарину пероральним антикоагулянтом слід посилити клінічний нагляд.

Комбінації, які слід враховувати

Інгібітори агрегації тромбоцитів (окрім ацетилсаліцилової кислоти у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах; НПЗЗ): абсиксимаб, ацетилсаліцилова кислота в антиагрегантних дозах при кардіологічних та неврологічних показаннях, берапрост, клопідогрель, ептифібатид, ілопрост, тиклопідин, тирофібан.

Збільшується ризик кровотечі

Пацієнти віком до 65 років.

Комбінації, які слід враховувати.

Комбіноване застосування лікарських засобів, що впливають на різні фази гемостазу, підвищує ризик виникнення кровотечі. Отже, незалежно від віку хворого слід проводити постійний моніторинг клінічної картини та у разі необхідності виконувати лабораторні аналізи, коли призначають профілактичні дози НМГ одночасно з пероральними антикоагулянтами, інгібіторами агрегації тромбоцитів (*абсиксимаб, НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота у будь-якій дозі, клопідогрель, системні глюкокортикостероїди, ептифібатид, ілопрост, тиклопідин, тирофібан*) та тромболітичними засобами.

Особливості застосування.

Препарат не дозволяється вводити внутрішньом'язово.

Низькомолекулярні гепарини не є взаємозамінними препаратами, оскільки вони відрізняються за молекулярною масою, питомими значеннями активності проти фактора Ха, дозуванням. Потрібно приділяти увагу та дотримуватися конкретних способів застосування, рекомендованих для кожного з препаратів низькомолекулярних гепаринів.

Запобіжні заходи при застосуванні

Кровотеча

Як і при застосуванні усіх інших антикоагулянтів, можливе виникнення кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку кровотечі слід визначити її причину та призначити відповідне лікування.

Функція нирок

Перш ніж почати лікування низькомолекулярним гепарином, слід оцінити ниркову функцію, зокрема у хворих віком від 75 років, шляхом визначення кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта-Голта, використовуючи дані останнього вимірювання маси тіла:

Для хворих чоловічої статі: кліренс креатиніну = $(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / (0,814 \times \text{креатинін у сироватці крові})$, де вік виражено в роках, маса – в кілограмах, а креатинін у сироватці крові – в мкмоль/л.

Для жінок цю формулу корегують шляхом множення результату на 0,85.

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

Застосування лікувальних доз НМГ хворим з діагностованою тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30 мл/хв) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пригнічення секреції альдостерону.

Гепарин може пригнічувати секрецію альдостерону наднирковими залозами, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, попередньо існуючим метаболічним ацидозом, підвищеним рівнем калію у плазмі крові, а також у пацієнтів, які приймають препарати калію. Ризик гіперкаліємії збільшується з тривалістю терапії, але зазвичай є оборотним. У пацієнтів з підвищеним ризиком цього ускладнення рівень калію у плазмі крові необхідно виміряти до початку лікування гепарином та регулярно контролювати у подальшому, особливо якщо лікування подовжене до понад 7 днів.

Лабораторні показники

Моніторинг кількості тромбоцитів

Гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ)

Існує небезпека розвитку тяжкої, інколи тромбогенної ГІТ (яка була зареєстрована у зв'язку із застосуванням нефракціонованого гепарину та рідше – у зв'язку з НМГ) імунологічного походження, що називається ГІТ типу II (див. розділ «Побічні реакції»).

У зв'язку з цією небезпекою визначення кількості тромбоцитів є обов'язковим незалежно від терапевтичних показань та введеної дози.

Кількість тромбоцитів необхідно визначити до початку введення препарату або не пізніше 24 годин від початку лікування, а потім 2 рази на тиждень протягом лікування зі стандартною тривалістю.

Якщо в окремих особливих випадках (при операціях на кульшовому суглобі, у II та III триместрах вагітності із високим ступенем ризику (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)) довготривале лікування еноксапарином виявиться необхідним, тоді визначення кількості тромбоцитів слід проводити 2 рази на тиждень впродовж першого місяця (період найвищого ризику), а потім 1 раз на тиждень до припинення лікування.

Слід запідозрити виникнення ГІТ, якщо кількість тромбоцитів нижче 100 000/мм³ або якщо між двома послідовними визначеннями спостерігається зниження кількості тромбоцитів на 30-50 %. Загалом, ГІТ розвивається через 5-21 день після початку лікування гепарином (більшість випадків виникає через 10 днів). Однак у хворих з ГІТ в анамнезі це ускладнення може виникнути набагато раніше, про окремі випадки повідомлялося через 21 день. Отже, слід систематично виявляти хворих з таким анамнезом, проводячи детальні співбесіди з хворими перед початком лікування.

Крім того, ризик рецидиву при відновленні лікування гепарином може зберігатися протягом декількох років або навіть протягом необмеженого періоду часу (див. розділ «Протипоказання»).

У всіх випадках ГІТ екстримним станом і потребує консультації спеціаліста.

Будь-яке значне зниження кількості тромбоцитів (30-50 % від вихідного рівня) є попереджувальним знаком навіть до того, як цей показник досягне критичного рівня. У всіх випадках зниження кількості тромбоцитів слід вжити таких заходів:

- терміново провести контроль кількості тромбоцитів;
- при підтвердженні або навіть прогресуванні тромбоцитопенії за відсутності іншої очевидної причини цього явища необхідно відмінити лікування гепарином (Зразок крові забирають в пробірку з цитратом для проведення тестів на агрегацію тромбоцитів *in vitro* та імунологічних тестів. Однак при таких станах термінові заходи приймають не на підставі результатів тестів на агрегацію тромбоцитів *in vitro* або імунологічного аналізу, оскільки такі аналізи виконуються в звичайному порядку лише в деяких спеціалізованих лабораторіях, а результати, у кращому випадку, готові лише через декілька годин. Ці аналізи є необхідними для діагностики ускладнень, оскільки при продовженні лікування гепарином ризик розвитку тромбозу дуже високий);
- проводити профілактику або лікування тромботичних ускладнень, пов'язаних з ГТТ.

Якщо існує необхідність продовжувати антикоагулянтну терапію, гепарин слід замінити антитромботичним засобом іншої групи, наприклад данапароїдом натрію або гірудином, які призначають в лікувальних або профілактичних дозах у кожному випадку окремо.

Заміна пероральним антикоагулянтом можлива тільки після нормалізації кількості тромбоцитів, оскільки існує загроза рецидиву тромбозу під впливом пероральних антикоагулянтів.

Заміна гепарину пероральними антикоагулянтами

З метою моніторингу ефектів пероральних антикоагулянтів слід посилити клінічний нагляд та підвищити частоту проведення лабораторних аналізів (протромбіновий час, що виражений як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)).

Оскільки для розвитку максимального ефекту перорального антикоагулянту потрібен деякий час, то необхідно продовжувати гепаринотерапію у постійній дозі протягом часу, достатнього для збереження показника МНС у бажаному для цього терапевтичного показання інтервалі між двома послідовно виконаними аналізами.

Моніторинг анти-Ха активності

Оскільки більшість досліджень, які продемонстрували ефективність НМГ, були проведені із застосуванням дози, розрахованої за масою тіла хворого, без спеціального лабораторного контролю, необхідність проведення лабораторних аналізів для визначення ефективності лікування НМГ не встановлена. Однак у певних клінічних ситуаціях, які часто супроводжуються ризиком передозування, лабораторні аналізи, а саме моніторинг анти-Ха активності, може бути корисним для попередження ризику кровотечі.

Такі ситуації переважно стосуються лікувальних показань до застосування НМГ і пов'язані з дозами, що призначаються хворим:

- з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв за формулою Кокрофта-Голта). Оскільки, на відміну від стандартного нефракціонованого гепарину, НМГ виводиться переважно нирками, то будь-яка ниркова недостатність може стати причиною виникнення відносного передозування. Тяжка ниркова недостатність є протипоказанням до застосування НМГ в лікувальних дозах (див. розділ «Протипоказання»);
- із надзвичайно великою або малою масою тіла (схуднення або навіть кахексія, ожиріння);
- із кровотечею нез'ясованої етіології.

Навпаки, проведення лабораторного моніторингу не рекомендується у разі застосування профілактичних доз, якщо лікування НМГ проводять відповідно до терапевтичних рекомендацій (зокрема щодо тривалості лікування), а також під час гемодіалізу.

Для виявлення можливої кумуляції гепарину після повторного введення рекомендується за необхідності брати кров на аналіз на піку активності (згідно з наявними даними), тобто через 4 години після третьої ін'єкції при підшкірному введенні препарату два рази на день.

Необхідність проведення повторних аналізів анти-Ха активності для визначення рівня гепарину в крові, наприклад через кожні 2-3 дні, вирішується в індивідуальному порядку залежно від результатів попереднього аналізу. Також може бути необхідно відкоригувати дози НМГ.

Визначена анти-Ха активність змінюється залежно від окремого НМГ та окремого режиму дозування.

До відома: з огляду на наявні дані, середній показник (\pm стандартне відхилення), який спостерігався через 4 години після сьомої ін'єкції еноксапарину, що вводився у дозі 100 анти-Ха МО/кг/ін'єкцію 2 рази на добу, становив $1,2 \pm 0,17$ анти-Ха МО/мл.

Цей середній показник спостерігався під час досліджень, у яких кількісне визначення анти-Ха активності проводилося хромогенним (амідолітичним) методом.

Активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)

Деякі НМГ спричиняють помірне підвищення АЧТЧ. Оскільки клінічне значення цього ефекту не з'ясоване, то немає необхідності використовувати цей тест для моніторингу лікування.

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

Повідомлялося про випадки нейроаксіальних гематом при одночасному застосуванні еноксапарину натрію і спинальної/епідуральної анестезії, що призводило до довгострокового або постійного паралічу. При режимі дозування еноксапарину натрію по 40 мг 1 раз на добу або менше ці випадки були рідкісними. Ризик зростає при застосуванні більш високих доз еноксапарину натрію, використанні післяопераційних постійних катетерів або одночасному застосуванні додаткових лікарських засобів, що впливають на гемостаз, таких як НПЗЗ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Існує ймовірність підвищення ризику при травматичній або неодноразовій нейроаксіальній пункції або у пацієнтів з хірургічними операціями на хребті або деформаціями хребта в анамнезі.

Для зниження потенційного ризику кровотечі, пов'язаного з одночасним застосуванням еноксапарину натрію і спинальної/епідуральної анестезії, слід враховувати фармакокінетичний профіль лікарського засобу (див. розділ «Фармакокінетика»). Встановлення і видалення катетера краще проводити, коли антикоагулянтний ефект еноксапарину є низьким; проте точні терміни для досягнення достатньо низького антикоагулянтного ефекту у кожного окремого пацієнта невідомі.

Встановлення і видалення катетера слід відкласти щонайменше на 10-12 годин після застосування профілактичних доз еноксапарину натрію при тромбозі глибоких вен, тоді як пацієнти, які отримували більш високі дози еноксапарину натрію (1 мг/кг 2 рази на добу або 1,5 мг/кг 1 раз на добу), потребують більш тривалої затримки (24 години). Наступну дозу еноксапарину натрію слід приймати не раніше ніж через 2 години після видалення катетера. Більш низькі дози (20 мг 1 раз на добу, 30 мг 1 або 2 рази на добу або 40 мг 1 раз на добу) еноксапарину і принаймні протягом 24 годин після введення високих доз (0,75 мг /кг 2 рази на добу, 1 мг/кг 2 рази на добу або 1,5 мг/кг 1 раз на добу) еноксапарину. Рівні анти-Ха, як і раніше, виявляються в цих часових точках, і такі затримки не є гарантією, що нейроаксіальної гематоми можна уникнути. Пацієнтам, що приймають добову дозу 0,75 мг/кг 2 рази на добу, не слід приймати другу дозу еноксапарину при дворазовому щоденному режимі, щоб забезпечити більш тривалу затримку перед встановленням або видаленням катетера. Аналогічним чином, хоча не можна надати конкретної рекомендації щодо термінів прийому наступної дози еноксапарину після видалення катетера, слід враховувати можливість затримки прийому наступної дози протягом принаймні 4-х годин на основі оцінки користі і ризиків з урахуванням як ризику тромбозу, так і ризику кровотеч в контексті процедури і факторів ризику для пацієнтів. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв необхідні додаткові розрахунки, оскільки виведення еноксапарину є більш тривалим; слід враховувати подвоєння термінів видалення катетера, принаймні 24 години для більш низької рекомендованої дози еноксапарину (30 мг 1 раз на добу) і не менше 48 годин для більш високої дози (1 мг/кг/добу).

Якщо лікар приймає рішення про застосування антикоагулянтів у контексті епідуральної/спинальної анестезії або спинномозкової пункції, потрібно здійснювати ретельний нагляд та частий контроль для виявлення будь-яких симптомів неврологічних порушень, таких як біль в середній частині спини, сенсорна або моторна недостатність (оніміння або слабкість нижніх кінцівок), дисфункція кишечника та/або сечового міхура. Слід довести до відома пацієнтів, що необхідно негайно повідомляти лікарю при появі будь-яких із вищевказаних симптомів. При появі симптомів спинальної гематоми необхідно розпочати термінову діагностику та лікування, у тому числі декомпресію спинного мозку.

Стани, що супроводжуються особливим ризиком

Спостереження за ходом лікування слід посилити у таких випадках:

- печінкова недостатність;
- наявність в анамнезі виразки гастродуоденальної зони або інших органічних уражень, які зумовлюють кровотечі;
- судинне хоріоретинальне захворювання;
- післяопераційний період після хірургічного втручання на головному або спинному мозку;
- люмбальна пункція: слід враховувати ризик інтраспинальної кровотечі і по можливості відкладати проведення люмбальної пункції на якнайдовший час;
- одночасне застосування з лікарськими засобами, що впливають на гемостаз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хоча концентрації різних низькомолекулярних гепаринів визначаються в міжнародних одиницях (МО) анти-Ха активності, їх ефективність визначається не лише їх анти-Ха активністю. Небезпечно замінювати один режим дозування НМГ на інший, оскільки кожний режим було обґрунтовано спеціальними клінічними дослідженнями. Отже, при застосуванні кожного препарату слід дотримуватися особливої обережності та виконувати спеціальні інструкції з його застосування.

Застереження

Ризик кровотечі

Необхідно дотримуватись рекомендованих режимів дозування (дози та тривалість лікування). Невиконання цих рекомендацій може спричинити розвиток кровотечі, зокрема у хворих, які належать до групи підвищеного ризику (хворі літнього віку, з нирковою недостатністю тощо).

Випадки тяжких кровотеч спостерігалися у таких ситуаціях:

- у хворих літнього віку, зокрема через зниження функції нирок, що виникає з віком;
- у хворих з нирковою недостатністю;
- при масі тіла менше 40 кг;
- якщо тривалість лікування перевищує рекомендовану середню тривалість 10 днів;
- при невиконанні терапевтичних рекомендацій (зокрема тих, що стосуються тривалості лікування та корекції дози відповідно до маси тіла під час лікування);
- при одночасному застосуванні з препаратами, які підвищують ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У будь-якому разі хворі літнього віку та/або хворі з нирковою недостатністю, а також хворі, лікування яких триває більше 10 днів, повинні знаходитись під особливим медичним спостереженням.

У певних випадках кількісне визначення анти-Ха активності може бути корисним для виявлення кумуляції препарату.

Ризик виникнення гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ)

При розвитку нижчезазначених тромботичних ускладнень у хворого, що отримує НМГ в лікувальних або профілактичних дозах:

- загострення тромбозу, лікування якого проводиться;
- флебіт;
- тромбоемболія легеневої артерії;
- гостра ішемія нижніх кінцівок;
- або навіть інфаркт міокарда або ішемічний інсульт;

завжди слід припускати можливість розвитку ГІТ та терміново визначити кількість тромбоцитів (див. розділ «Особливості застосування»).

Процедури реваскуляризації коронарних артерій.

Для обмеження ризику розвитку кровотечі у пацієнтів, яким проводиться ангіопластика коронарних артерій з метою лікування нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда без зубця Q або гострого інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST, слід суворо дотримуватися рекомендованих проміжків часу між введеннями еноксапарину. Важливе значення має досягнення гемостазу у місці ін'єкції після проведення ангіопластики коронарних артерій. У разі застосування спеціальних засобів закриття судини (гемостатичних пристроїв) слід негайно видалити провідник. У разі здійснення ручної компресії провідник необхідно видалити через 6 годин після останнього підшкірного/внутрішньовенного введення еноксапарину. При продовженні лікування із застосуванням еноксапарину наступну ін'єкцію слід здійснювати не раніше ніж через 6-8 годин після видалення провідника. Необхідно слідкувати за місцем пункції шкіри на наявність будь-якої ознаки кровотечі або гематоми.

Штучні механічні клапани серця.

Застосування еноксапарину з метою попередження тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів зі штучними механічними клапанами серця у спеціальних дослідженнях не вивчалось.

Однак було зареєстровано декілька поодиноких випадків тромбозу у пацієнтів зі штучними механічними клапанами серця, які отримували еноксапарин з метою попередження тромбоемболічних ускладнень.

Вагітні.

Під час дослідження серед вагітних зі штучними механічними клапанами серця, які отримували 100 анти-Ха МО/кг еноксапарину 2 рази на добу з метою зменшення ризику тромбоемболічних ускладнень, у 2 з 8

жінок розвинувся тромбоз, який призвів до тампонади клапана та смерті матері та плода. Крім цього, поодинокі випадки тромбозу у вагітних із штучними механічними клапанами серця, які отримували еноксапарин з метою зменшення ризику тромбоемболічних ускладнень, були зареєстровані і під час проведення постмаркетингового спостереження за препаратом. Тому ризик тромбоемболічних ускладнень у цих пацієнток може бути вищим.

Кровотечі у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів літнього віку не відзначається підвищеної тенденції до кровотеч у межах профілактичного діапазону доз. Пацієнти літнього віку (особливо пацієнти віком від 80 років) можуть належити до групи підвищеного ризику виникнення ускладнень, пов'язаних із кровотечами у терапевтичному діапазоні доз. При лікуванні гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST збільшення явищ кровотеч відзначалося у пацієнтів віком від 65 до 75 років, що вказує на те, що ці пацієнти можуть потрапляти у групу особливого ризику кровотеч. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг.

Ниркова недостатність.

Пацієнти з нирковою недостатністю підпадають під збільшений вплив еноксапарину, що підвищує ризик кровотеч. Оскільки вплив еноксапарину суттєво зростає у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), рекомендується корекція дози у терапевтичному та профілактичному діапазоні доз. Хоча немає рекомендацій стосовно корекції дози у пацієнтів з нирковою недостатністю середнього (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легкого ступеня (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв), рекомендується здійснювати ретельний клінічний моніторинг. При лікуванні гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST дані у пацієнтів з рівнями креатиніну вище 220 та 175 мкмоль/л відповідно для чоловіків та жінок обмежені.

Низька маса тіла.

У жінок з низькою масою тіла (<45 кг) та чоловіків з низькою масою тіла (<57 кг) відзначався збільшений вплив еноксапарину у профілактичному діапазоні доз (не коригувалися відповідно до маси тіла), що може призвести до вищого ризику виникнення кровотеч. Таким чином, рекомендується здійснювати ретельний клінічний моніторинг цих пацієнтів.

Моніторинг.

Оцінка ризику та клінічний моніторинг є найкращими предикторами ризику потенційних кровотеч. Зазвичай немає необхідності у звичайному моніторингу активності анти-Ха. Однак моніторинг анти-Ха активності можна розглядати у тих пацієнтів, які отримують НМГ, а також мають підвищений ризик кровотеч (наприклад у пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів літнього віку та пацієнтів з межовими значеннями маси тіла) або активної кровотечі.

Лабораторні аналізи.

У дозах, які застосовують для профілактики венозної тромбоемболії, еноксапарин натрію не впливає суттєво ні на час кровотечі та загальні аналізи згортання крові, ні на агрегацію тромбоцитів або зв'язування фібриногену з тромбоцитами. У разі вищих доз можливе збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та активованого часу згортання (АЧЗ). Збільшення АЧТЧ та АЧЗ не корелює лінійно зі збільшеною антитромботичною активністю еноксапарину натрію і, таким чином, не може бути використано для моніторингу активності еноксапарину натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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.

Профілактичне лікування у I триместрі.

Наразі існує недостатньо клінічних даних, на підставі яких можна було б оцінити можливі тератогенні або фетотоксичні ефекти еноксапарину при його профілактичному застосуванні під час I триместру вагітності. Тому як застережний захід еноксапарин бажано не призначати з профілактичною метою вагітним під час I триместру.

Якщо планується епідуральна анестезія, профілактичне лікування гепарином у разі можливості слід припинити щонайпізніше за 12 годин перед анестезією.

Профілактичне лікування в II і III триместрах.

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

Тому можливість профілактичного лікування еноксапарином у II III триместрах вагітності слід розглядати лише у разі необхідності.

Якщо планується епідуральна анестезія, профілактичне лікування гепарином при можливості слід припинити щонайпізніше за 12 годин перед анестезією.

Для доз 6000 анти-фактор Ха МО/0,6 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 60 мг 8000 анти-Ха МО /0,8 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 80 мг

Наявних клінічних даних недостатньо для того, щоб виявити можливу здатність еноксапарину спричиняти вади розвитку або фетотоксичний вплив при його введенні у лікувальних дозах у період вагітності, тому як запобіжний захід застосовувати лікувальні дози еноксапарину у період вагітності не рекомендується.

У жодному разі не можна проводити спінальну або епідуральну анестезію хворим, які отримують лікування препаратами НМГ.

Годування груддю.

Оскільки абсорбція у шлунково-кишковому тракті новонароджених є неможливою у принципі, лікування еноксапарином не є протипоказаним жінкам, які годують дитину груддю.

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.

Шлях введення – підшкірний (за винятком пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, яким необхідне внутрішньовенне болюсне введення).

Рекомендований для застосування дорослим

Препарат не слід вводити внутрішньом'язово.

1 мл розчину для ін'єкцій еквівалентний приблизно 10000 анти-Ха МО еноксапарину.

– Техніка підшкірного введення

Дозу еноксапарину, що буде вводиться, слід відкоригувати залежно від маси тіла пацієнта. Перед проведенням ін'єкції необхідно видалити зайвий об'єм препарату. Якщо зайвого об'єму немає, то перед проведенням ін'єкції не потрібно видаляти пухирці повітря зі шприца.

Еноксапарин слід вводити шляхом ін'єкції у підшкірні тканини. Бажано, щоб під час ін'єкції пацієнт знаходився у положенні лежачи на спині. Місця введення препарату слід чергувати, проводячи ін'єкції то в ліву, то в праву передньолатеральну чи задньолатеральну ділянку черевної стінки.

Голку слід вводити на всю довжину у складку шкіри, зібрану між великим і вказівним пальцем, перпендикулярно до поверхні шкіри, а не під кутом до неї. Цю складку шкіри слід утримувати пальцями впродовж усієї ін'єкції.

– Техніка внутрішньовенного (болюсного) введення/застосування препарату Еноксапарин-Фармекс для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST

Лікування починають із внутрішньовенної болюсної ін'єкції, після чого негайно проводять підшкірну ін'єкцію. Для проведення внутрішньовенного болюсу із заповненого виробником градуйованого шприца з препаратом Еноксапарин-Фармекс, який містить 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО), або 60 мг (0,6 мл; 6000 анти-фактор 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 еноксапарину вводити у трубку системи для внутрішньовенного введення розчинів. Не допускати змішування або одночасного введення препарату з іншими лікарськими засобами. Для видалення залишків інших лікарських засобів, а отже, і для попередження їх змішування з еноксапарином перед проведенням внутрішньовенної болюсної ін'єкції та після цього систему необхідно промити достатньою кількістю 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Еноксапарин можна безпечно вводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози.

В умовах стаціонару препарат 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 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 ГТТ.

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 спінальної гематоми (див. розділ «Особливості застосування»).

- *Схема введення.* Препарат 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 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 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 до операції або першої ін'єкції 2000 анти-Ха МО (половина дози) за 2 години до операції.

Інші ситуації.

Якщо існує підвищений ризик венозної тромбоемболії, пов'язаний з видом хірургічного втручання (особливо при онкологічних операціях) та/або з анамнезом пацієнта (якщо у нього 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 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 екстрааренальній 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, за відсутності тяжких клінічних симптомів.

При будь-якій підозрі на тромбоз глибоких вен цей діагноз слід швидко підтвердити шляхом проведення відповідних обстежень.

Схема введення

Вводять 2 ін'єкції на добу з інтервалом у 12 годин.

Доза

Доза для однієї ін'єкції становить 100 анти-Ха МО/кг.

Дозування НМГ для хворих з масою тіла більше 100 кг або менше 40 кг не вивчалось. У хворих з масою тіла більше 100 кг ефективність терапії НМГ може бути дещо нижчою, а у хворих з масою тіла менше 40 кг може існувати підвищений ризик кровотечі. Такі хворі повинні знаходитися під особливим клінічним спостереженням.

Тривалість лікування ТГВ

При лікуванні низькомолекулярним гепарином слід якомога раніше переходити на терапію пероральними антикоагулянтами, якщо не існує протипоказань для цього. Тривалість лікування НМГ не повинна перевищувати 10 днів, з урахуванням часу, необхідного для досягнення необхідного терапевтичного ефекту від перорального антикоагулянту, за винятком випадків, коли цього ефекту важко досягти. Отже, лікування пероральними антикоагулянтами слід розпочинати якомога раніше.

Лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q

Еноксапарин призначають у дозі 100 анти-Ха МО/кг, яка вводиться підшкірно 2 рази на добу через кожні 12 годин, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (рекомендована доза – 75-325 мг внутрішньо після мінімальної навантажувальної дози 160 мг).

Рекомендована тривалість лікування становить 2-8 днів (до стабілізації клінічного стану хворого).

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 проводять у дозі 3000 анти-Ха МО. Після чого підшкірно вводять 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 еноксапарину слід вводити у будь-який час за 15 хвилин до або через 30 хвилин після початку тромболітичної терапії (фібриноспецифічної або ні).

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

Супутня терапія: після появи симптомів слід якнайшвидше починати прийом ацетилсаліцилової кислоти і продовжувати у дозі 75-325 мг на добу протягом не менше 30 днів, якщо не показане інше.

Хворі, яким проводять коронарну ангіопластику:

– якщо з часу останнього підшкірного введення еноксапарину до роздування балона пройшло менше 8 годин, додаткове введення еноксапарину не потрібне;

– якщо з часу останнього підшкірного введення еноксапарину до роздування балона пройшло більше 8 годин, необхідно провести внутрішньовенну болюсну ін'єкцію 30 анти-Ха МО/кг еноксапарину. Для забезпечення точності об'ємів, що вводяться ін'єкційно, рекомендується розвести препарат до 300 МО/мл (тобто 0,3 мл еноксапарину, розведеного у 10 мл) (див. таблицю).

Об'єми, необхідні для ін'єкційного введення, коли розведення здійснюється для хворих, яким проводять коронарну ангіопластику:

Маса тіла, кг	Необхідна доза, МО	Об'єм, необхідний для ін'єкційного введення, при розведенні до 300 МО/мл (тобто 0,3 мл еноксапарину, розведені в 10 мл), 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 75 анти-Ха МО/кг (тільки для перших двох ін'єкцій максимальна сумарна доза становить 7500 анти-Ха МО).

Діти.

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

Передозування.

Випадкове передозування при підшкірному введенні масивних доз низькомолекулярного гепарину може призвести до виникнення геморагічних ускладнень.

У разі кровотечі для лікування деяких хворих можна застосовувати протаміну сульфат, враховуючи такі фактори:

- ефективність протаміну набагато нижча, ніж ефективність, зареєстрована при передозуванні нефракціонованого гепарину;
- через побічні ефекти (зокрема анафілактичний шок) слід спочатку ретельно зважити співвідношення ризик/користь застосування протаміну сульфату.

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

Необхідна доза протаміну залежить:

- від введеної дози гепарину (100 протигепаринових одиниць протаміну нейтралізують активність 100 анти-Ха МО низькомолекулярного гепарину), якщо з моменту введення еноксапарину натрію пройшло не більше 8 годин;
- від часу, що пройшов з моменту введення гепарину:
- можна провести інфузію 50 протигепаринових одиниць протаміну на 100 анти-Ха МО еноксапарину натрію, якщо з моменту введення еноксапарину натрію пройшло більше 8 годин або якщо потрібна інша доза протаміну;
- якщо з моменту ін'єкції еноксапарину натрію пройшло більше 12 годин, немає необхідності вводити протамін.

Ці рекомендації стосуються хворих з нормальною нирковою функцією, які отримують повторні дози. Однак повністю нейтралізувати анти-Ха активність неможливо.

Більше того, нейтралізація може мати тимчасовий характер внаслідок особливостей фармакокінетики всмоктування низькомолекулярного гепарину, в результаті чого може виникнути необхідність розподілити загальну розраховану дозу протаміну на декілька ін'єкцій (2-4), які вводяться протягом 24 годин.

Після потрапляння низькомолекулярного гепарину до шлунка, навіть у великих кількостях, тяжкі ускладнення є малоймовірними (таких випадків зареєстровано не було) внаслідок незначного всмоктування лікарського засобу у шлунку та кишечника.

Побічні реакції.

Були зареєстровані випадки значних геморагічних ускладнень, деякі з них були летальними.

Спостерігалися внутрішньочерепні та ретроперитонеальні крововиливи. Також реєструвалися випадки геморагічних ускладнень (кровотечі), таких як гематома, екхімоз у місцях, відмінних від місця ін'єкції, гематома рани, гематурія, носова кровотеча та шлунково-кишкова кровотеча.

Геморагічні прояви головним чином пов'язані:

– із супутніми факторами ризику: наявність органічних уражень, що мають схильність до кровотечі, певні комбінації лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), вік, наявність ниркової недостатності, низька маса тіла;

– з недотриманням терапевтичних рекомендацій, зокрема таких, що стосуються тривалості лікування та корекції дози відповідно до маси тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

Зареєстровано нечасті випадки спінальної гематоми після введення низькомолекулярного гепарину під час спінальної анестезії, аналгезії або епідуральної анестезії.

Ці побічні явища спричиняли неврологічні ушкодження різного ступеня тяжкості, в тому числі тривалий та постійний параліч (див. розділ «Особливості застосування»).

Після підшкірної ін'єкції можливе утворення гематоми у місці введення препарату. Цей ризик підвищується при недотриманні рекомендованої техніки проведення ін'єкцій та при використанні невідповідного ін'єкційного матеріалу. В результаті запальної реакції можуть виникнути затвердіння, які зникають протягом декількох днів. Їх поява не потребує припинення лікування.

Спостерігалось виникнення тромбоцитопенії. Існує два її типи:

– тип I, тобто найбільш розповсюджені випадки, зазвичай помірною ступеня тяжкості (більше 100 000/мм³), з'являються на ранніх етапах (до 5-го дня) і не потребують припинення лікування;

– тип II, тобто рідкісні випадки тяжкої імунноалергічної тромбоцитопенії (ГІТ). Частота виникнення досліджена недостатньо (див. розділ «Особливості застосування»).

Можливе безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів

Повідомлялося про випадки виникнення *геморагічної анемії*.

При застосуванні гепаринів були зареєстровані поодинокі випадки некрозу шкіри переважно у місці ін'єкції. Їм може передувати поява пурпури або інфільтрованих та болісних еритематозних плям. В таких випадках слід негайно припинити терапію.

Спостерігалися рідкісні випадки шкірних (кропив'янка, свербіж, еритема, бульозні висипання) або системних алергічних проявів (анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок), які іноді могли призводити до припинення лікування.

Як і при застосуванні нефракціонованих гепаринів, не виключена можливість розвитку остеопорозу при подовженні тривалості лікування.

Нефракціоновані гепарини можуть спричинити гіпоальдостеронізм, який призводить до збільшення плазматичних рівнів калію. Рідко може виникнути клінічно значуща гіперкаліємія, особливо у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю та цукровим діабетом.

Повідомлялося про випадки *транзиторного підвищення рівнів трансаміназ, гепатоцелюлярного або холестатичного ураження печінки*.

Зареєстровано декілька випадків гіперкаліємії.

Повідомлялося про виникнення *головного болю, алопеції*.

Зареєстровані дуже рідкісні випадки васкуліту внаслідок підвищення чутливості шкіри.

Досить рідко виникала гіпереозинофілія як ізольовано, так і на тлі шкірних реакцій, яка зникла після припинення лікування.

Термін придатності. 2 роки

Умови зберігання.

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

Не заморозувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати в одному шприці з будь-якими іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 0,2 мл, або по 0,4 мл або по 0,6 мл у попередньо наповнених шприцах:

№ 1: по 1 попередньо наповненому шприцу в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці картонній;

№ 2 (2×1): по 2 попередньо наповнених шприца в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці картонній;

№ 10 (2×5): по 2 попередньо наповнених шприца в контурній чарунковій упаковці, по 5 контурних чарункових упаковок в пачці картонній.

По 0,8 мл у попередньо наповнених шприцах:

№ 1: по 1 попередньо наповненому шприцу в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці картонній;

№ 2 (2×1): по 2 попередньо наповнених шприца в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100.

Про всі випадки побічних реакцій необхідно інформувати виробника:

ТОВ «Фармекс Груп», Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100, тел. +38(044)391-19-19, факс: +38(044)391-19-18, або через форму на сайті <http://www.pharmex.com.ua/kontakty/farmakonadzor>