

## **Состав**

*действующее вещество:* эноксапарин натрия;

1 мл раствора содержит:

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

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Группа гепарина. Эноксапарины.

Код АТХ В01А В05.

## **Фармакодинамика**

Эноксапарин – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), в котором разделена антитромботическая и антикоагулянтная активность 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 оказывает значительного влияния на аЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).

При применении лечебных доз аЧТВ может быть пролонгирован и в 1,5–2,2 раза превышать контрольное время максимальной активности. Эта пролонгация отражает остаточную антитромбиновую активность.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым проводят дальнейшую коронарную ангиопластику, а также у больных, которым эту процедуру не проводят.

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 МО, вводили дозу 100 анти-Ха МЕ/кг, затем проводили 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 проводили до выписки из стационара или не более 8 дней (в 75% случаев – не менее 6 дней). Половине больных, получавших гепарин, препарат вводили не менее 48 часов (в 89,5% случаев  $\geq 36$  часов). Все больные также получали ацетилсалициловую кислоту в течение не менее 30 дней. Дозу эноксапарина для больных старше 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 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, соответствующих первичным конечным точкам (комбинированная конечная точка, включающая рецидив инфаркта миокарда и летальность по любой причине, которые были зафиксированы в течение 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%,  $p < 0,001$ , 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 безоговорочно независимо от подгруппы (возраст, пол, локализация инфаркта миокарда, диабет или инфаркт миокарда в анамнезе, тип назначенного тромболитика и промежуток 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, перенесших 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 коронарную ангиопластику не проводили (9,7% по сравнению с 11,4%, 15% снижение относительного риска).

Частота возникновения массивных кровотечений к 30-му дню 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%), тогда 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, что включали летальное последствие, рецидив инфаркта миокарда и тяжелое кровотечение (критерии ТИМИ) до 30-го дня, и 17% (10,1% по сравнению с 12,2%) для комбинированных критериев, включавших летальное последствие, 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 рекомендуемых диапазонах доз.

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

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

Болюсная внутривенная инъекция 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МО) с последующими подкожными инъекциями по 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) каждые

12 часов приводит к достижению первого максимального уровня концентрации антифактора. Ха, что составляет 1,16 МЕ/мл ( $n=16$ ), и среднего показателя площади под фармакокинетической кривой, что соответствует 88% равновесного уровня. Равновесное состояние достигается на второй день лечения.

В рекомендуемом диапазоне доз фармакокинетика эноксапарина линейна. Различия в показателях у отдельного пациента и между пациентами достаточно незначительны. После повторного подкожного введения здоровым добровольцам 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО) один раз в сутки равновесное состояние было достигнуто на 2-й день, при этом средняя активность эноксапарина была почти на 15 % выше, чем та, что наблюдалась при однократном введении. Стабильные уровни активности эноксапарина достаточно прогнозируемы при введении однократных 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-м и 4-м днем, при этом средняя AUC была на 65 % выше, чем та, что наблюдалась при однократном введении, а максимальная и минимальная анти-Ха активность составляла 1,2 и 0,52 анти-Ха МЕ/мл соответственно. Согласно показателям фармакокинетики эноксапарина натрия, эта разница в достижении равновесного состояния может ожидаться также и для терапевтического диапазона доз.

Анти-Ха активность в плазме после подкожного введения почти в 10 раз ниже, чем анти-IIa активность. Средняя максимальная анти-Ха активность наблюдается приблизительно через 3–4 ч после подкожной инъекции, достигая 0,13 анти-Ха МЕ/мл после повторного введения дозы 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) два раза в сутки. .

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

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

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

Элиминация эноксапарина является монофазной, при этом период полувыведения составляет примерно 4 часа после однократного подкожного введения и около 7 часов при введении повторных доз. Для низкомолекулярных гепаринов характерен более быстрый спад анти-IIa 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 медленнее. Это не влияет на дозировку или 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 применять эноксапарин в лечебных дозах.

### **Показания**

- Профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах, сопровождающихся 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 меньшей мере тромбоэмболии;
- профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения во время проведения гемодиализа (процедура в среднем длится примерно до 4 часов);
- лечение диагностированного тромбоза глубоких вен, сопровождающегося или не сопровождающегося тромбоэмболией легочной артерии и не имеющего тяжелых клинических симптомов, за исключением тромбоэмболии легочной артерии, требующей 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 тромболическим средством у больных, которым возможно дальнейшее применение коронарной ангиопластики, а также у больных, которым эту процедуру не проводят.

## **Противопоказания**

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

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

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

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

Это лекарственное средство вообще не рекомендовано в следующих случаях:

Повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину или его производным, в том числе другим низкомолекулярным гепаринам.

Наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) типа II, вызванной 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 свертываемость 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 комбинации с такими 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 эноксапарину натрия 20 мг;

4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарину 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 эноксапарину натрия 60 мг;

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

Это лекарственное средство вообще не рекомендовано в следующих 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 Кокрофт необходимо иметь данные последнего измерения массы тела больного (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

Не рекомендуется использовать этот препарат в таких случаях.

При остром обширном ишемическом инсульте головного мозга с потерей сознания или без. Если инсульт вызван эмболией, в первые 72 ч 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), цикло.

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

#### Пациенты пожилого возраста (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 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 желудочно-кишечного тракта под действием НПВП). Если невозможно избежать одновременного применения, следует проводить тщательное клиническое наблюдение.

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

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

#### Комбинации, требующие принятия 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.

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 кровотечения. Поэтому, независимо от возраста пациентов, следует учитывать (а значит 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 (абсиксима, , ацетилсалициловая кислота в любых дозах, клопидогреле, эптифибатиде, илопросте, тиклопидине, тирофибране) и тромболитических препаратах.

### **Особенности применения**

Препарат не разрешается вводить внутримышечно.

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

#### *Меры предосторожности при применении*

Риск возникновения кровотечения. Необходимо соблюдать рекомендуемые режимы дозировки (дозы и длительность лечения). Невыполнение этих рекомендаций может вызвать развитие кровотечения, в частности у пациентов с группами повышенного риска (пациентов пожилого возраста, пациентов с

почечной недостаточностью).

Случаи тяжелых кровотечений были зарегистрированы у пациентов пожилого возраста, в частности, из-за снижения функции почек, возникающей 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 том числе касающихся длительности лечения и корректировки дозы в соответствии с массой тела при лечении); при одновременном применении с препаратами, повышающими риск развития кровотечения (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

В любом случае пациенты пожилого возраста и 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, получающего 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 не изучалось отдельно. Однако несколько редких случаев тромбоза было зарегистрировано у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, получавших эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений.

*Беременность.* В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца, получавших эноксапарин в дозе 100 анти-Ха МО эноксапарина/кг два раза в сутки для уменьшения риска тромбоэмболических осложнений, у двух из восьми беременных развился

обструирующий тромбоз привела к гибели женщины и плода. Отдельные случаи тромбоза механического клапана сердца у беременных женщин, получавших эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений, были зарегистрированы во время послерегистрационного надзора за препаратом. Следовательно, у таких пациентов риск тромбоэмболических осложнений повышен.

### Медицинская профилактика

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

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

Очень ограничен опыт применения с целью профилактики пациентам в возрасте от 80 лет с массой тела менее 40 кг.

### Предостережение при применении

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

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

- для пациентов мужского пола:  $УК = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / (0,814 \times \text{креатинин в сыворотке крови})$ , где возраст выражен в годах, масса тела – в килограммах, а креатинин в сыворотке – в мкмоль/л;
- для женщин эта формула корректируется 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. «Противопоказания»).

*Пациенты с ожирением.* Пациенты с ожирением имеют повышенный риск тромбозов. Безопасность и эффективность профилактических доз для пациентов с ожирением (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) не были полностью определены и нет рекомендаций по коррекции дозы для этих пациентов. Эти пациенты должны находиться под наблюдением по признакам и симптомам тромбозов.

### Лабораторные характеристики

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

НМГ могут вызвать развитие ГИТ II типа – серьезной иммуноопосредованной тромбоцитопении, которая может привести к артериальным или венозным тромботическим событиям, которые могут быть опасными для жизни или ухудшать функциональный прогноз для пациентов (см. раздел «Побочные реакции»). Для своевременного выявления ГИТ за пациентами необходимо осуществлять надзор.

Пациенты, перенесшие оперативное вмешательство или недавно получившие травму (в течение 3 месяцев). Независимо от того, назначают препарат для лечения или профилактики, у всех пациентов 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;
- затем дважды в неделю в течение одного месяца (период максимального риска);
- в дальнейшем при длительном лечении - 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 для 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  $> 1 \%$ ;

имеющие 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:

- однократный 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 необходимо 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 перед началом лечения. ГИТ развивается преимущественно с 5-х 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 гораздо раньше. Единичные случаи наблюдались также и после 21 суток лечения. В этой связи следует прилагать систематические усилия для выявления пациентов с таким анамнезом путем детального опроса перед началом лечения. Во всех случаях возникновение 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:

Немедленно определить количество тромбоцитов в подтверждение полученных результатов.

Отменить терапию гепарином, если этот анализ подтверждает снижение количества тромбоцитов или даже указывает на его усиление и другой

очевидной причины этого не выявлено. Для проведения теста *in vitro* на агрегацию тромбоцитов и иммунологического исследования образец необходимо поместить в пробирку с цитратным раствором. Однако в 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, потому что они могут помочь диагностировать это осложнение, поскольку риск возникновения тромбоза при продолжении лечения гепарином в таких случаях очень высок.

Проводить профилактику или лечение тромботических осложнений, связанных с ГИТ. Если продолжение антикоагулянтной терапии очень важно, гепарин следует заменить антитромботическим средством, которое относится 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 того, как количество тромбоцитов вернется в норму, 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 соотношение (МЧС)) для контроля за эффективностью пероральных антикоагулянтов.

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

Мониторинг антифактор-ха активности. Поскольку большинство клинических исследований, продемонстрировавших эффективность НМГ, было проведено 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 полезен для контроля риска возникновения кровотечения в определенных клинических ситуациях, часто связанных с риском передозировки.

Эти ситуации преимущественно относятся к лечебным показаниям 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. «Противопоказания»);
- чрезмерно большой или чрезмерно низкой массой тела (похудение или даже кахексия, ожирение);
- кровотечением невыясненной этиологии.

В отличие от этого, мониторинг лабораторных показателей не рекомендован при применении профилактических доз, если НМГ применяются в соответствии с терапевтическими рекомендациями (в частности, по длительности лечения) или во время проведения 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), т.е. через 4 часа после проведения третьей инъекции, если лекарственное средство вводится в виде подкожных инъекций 2 раза в день.

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

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

Контроль АЧТВ

Некоторые НМГ влекут за собой умеренное повышение АЧТВ. Поскольку клиническое значение этого теста не установлено, 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, получающим терапию НМГ в лечебных дозах.

Как и в случае применения других антикоагулянтов, при применении НМГ во время проведения спинальной/эпидуральной анестезии сообщалось о редких случаях спинальных гематом, которые приводили к длительному или постоянному параличу.

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 возрасти при длительном использовании эпидуральных катетеров в послеоперационный период или у пациентов, перенесших в прошлом хирургические вмешательства на позвоночнике или деформацию позвоночника (например анкилозирующий спондилоартрит).

Установку или удаление катетера лучше осуществлять тогда, когда антикоагулянтный эффект эноксапарина низкий. Однако точное время достижения достаточного низкого антикоагулянтного эффекта у каждого отдельного пациента неизвестно.

Если предоперационное применение НМГ необходимо (пациенты, длительно прикованные к постели, травма) и если польза от местной/региональной спинальной анестезии или люмбальной пункции была тщательно взвешена, пациентам, получившим перед операцией инъекцию НМГ, можно проводить такую анестезию условия между инъекцией гепарина и спинальной анестезией прошло не менее 12 часов. Однако, поскольку активность анти-Ха 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 не менее 24 часов 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 ч 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, влияющими на гемостаз (особенно нестероидными противовоспалительными средствами, 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 его проведение как можно дольше;
- одновременное применение с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### Перекуты процедуры реваскуляризации коронарных артерий

Для минимизации риска развития кровотечения у пациентов, которым проводится ПКВ для лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q или острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, следует точно соблюдать рекомендуемые промежутки времени между введением доз эноксапарина. Важное значение имеет достижение гемостаза в месте пункции после ПКВ. В случае применения специальных средств для закрытия сосуда (гемостатические устройства) следует немедленно удалить проводник. При 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 ч после удаления проводника. Необходимо наблюдать место пункции кожи при ПКВ для выявления любых признаков кровотечения или гематомы.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Прием препарата не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Однако следует соблюдать осторожность, учитывая возможные побочные реакции (см. раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

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

#### Беременность

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

Вещества, способствующие 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 на протяжении всей беременности.

Потому как оговорку 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 не менее 12 часов до проведения анестезии.

#### Профилактическое лечение в 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 не менее 12 часов до проведения анестезии.

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

Для доз 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, что эквивалентно эноксапарину натрия 60 мг;  
8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, что эквивалентно эноксапарину натрия 80 мг.

*Беременность.* В исследованиях на животных не было обнаружено никаких доказательств тератогенного воздействия 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.

Потому как мера пресечения эноксапарин в лечебных дозах преимущественно не следует назначать в период беременности.

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

*Кормление грудью.* Поскольку гастроинтестинальная абсорбция у новорожденных маловероятно, женщинам, которые кормят грудью, лечение эноксапарином не противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

1 мг (0,01 мл) эноксапарина натрия соответствует примерно 100 единицам активности анти-Ха МО. Фленокс следует вводить подкожно при профилактическом и лечебном применении, за исключением таких 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 только взрослым пациентам.

Техника подкожного введения. Заполненные изготовителем шприцы готовы к непосредственному использованию. При необходимости дозу препарата Фленокс

можно откорректировать в зависимости от массы тела пациента. Для этого в случае необходимости перед проведением инъекции из шприца следует удалить лишнее количество препарата. Если в удалении лишнего количества препарата нет необходимости, то во избежание потери препарата устранять воздушные пузырьки из шприца перед инъекцией не нужно.

Подкожную инъекцию Фленокс лучше выполнять, когда пациент находится в лежачем положении. Вводить препарат в подкожно-жировую ткань переднебоковой или заднебоковой поверхности брюшной стенки поочередно в правую и левую сторону, используя разные места для каждой инъекции. Иглу нужно ввести во всю длину вертикально в толщу складки кожи, а не под углом к ней, образованной между большим и указательным пальцами. Составку кожи нужно удерживать на протяжении всего введения инъекции. Нельзя тереть место инъекции после введения.

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

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

Эту дозу препарата Фленокс вводить в трубку системы для внутривенного введения растворов. Не допускается смешивание или одновременное введение препарата с другими лекарственными средствами. Для удаления остатков других лекарственных средств, а следовательно, и 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 применять для:

- получение дозы 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) для первой подкожной инъекции, которую необходимо провести вслед за внутривенной болюсной инъекцией, а также для последующих доз 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/ кг), которые необходимо вводить подкожно каждые 12 часов;
- получение дозы 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг) для внутривенного болюсного введения больным, которым проводят дальнейшую коронарную

ангиопластику.

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

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

Как общее правило, эти рекомендации касаются хирургических процедур, проводимых под общей анестезией.

При спинальной и эпидуральной анестезии следует взвесить пользу от введения эноксапарина перед операцией и теоретически повышен риск развития спинальной гематомы (см. «Особенности применения»).

- Схема ввода. 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, сопровождающихся умеренным риском тромбообразования, и у пациентов, не имеющих высокого риска тромбоэмболии, эффективная профилактика обеспечивается ежедневным введением препарата Фленокс в дозе 20 мг (0,2 мл; 2000 анти-Ха МО). Исследованный режим дозирования 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.

Исследованный режим дозирования предполагает введение первой инъекции 4000 анти-Ха МЕ (полная доза) за 12 часов перед операцией или первой инъекции 2000 анти-Ха МО (половина дозы) за 2 часа перед операцией.

#### Остальные ситуации

Если существует повышенный риск венозной тромбоэмболии, связанный с видом хирургического вмешательства (особенно при онкологических операциях) и/или

с анамнезом пациента (если были случаи венозной тромбоэмболии), следует вводить такую же профилактическую дозу, как и при ортопедических операциях, таких как операции на тазобедренном, коленном суставах.

### Продолжительность лечения

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

- при общих операционных вмешательствах лечение НМГ должно длиться менее 10 дней, пока у пациента существует риск развития венозной тромбоэмболии (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 риск венозной тромбоэмболии после рекомендованной продолжительности лечения, следует рассмотреть возможность продолжения профилактической терапии, в частности введения 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.

Рекомендуемая доза препарата Фленокс составляет 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО) 1 раз в сутки подкожно. Фленокс назначать по меньшей мере на 6 дней, продолжительность лечения – не более 14 дней. Если риск венозной тромбоэмболии все еще сохраняется, следует проводить длительное профилактическое лечение с применением пероральных антикоагулянтов.

Профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения при проведении гемодиализа.

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

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

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

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

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

Лечение диагностированного тромбоза глубоких вен, сопровождающегося или не сопровождающегося тромбоэмболией легочной артерии и не имеющего тяжелых клинических симптомов.

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

### Дозировка

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 менее 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 кровотечения у пациентов с массой тела менее 40 кг. Поэтому нужно тщательно контролировать клиническое состояние этих пациентов.

Продолжительность лечения тромбоза глубоких вен.

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

### Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Рекомендуемая разовая доза препарата Фленокс составляет 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) подкожно через каждые 12 часов; одновременно назначать

ацетилсалициловую кислоту перорально (рекомендуемые дозы от 75 до 325 мг перорально после начальной нагрузочной дозы 160 мг).

Продолжительность лечения – не менее 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 дальнейшую коронарную ангиопластику, а также у больных, которым эту процедуру не проводят.

Начальную внутривенную болюсную инъекцию препарата Фленокс проводить в дозе 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МО). После чего подкожно вводить 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) в течение 15 минут, затем 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 продолжительность лечения составляет 8 дней или пока пациента не выпишут из стационара, если госпитализация длится 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 не менее 30 дней, если не показано иначе.

Больные, которым проводят коронарную ангиопластику:

- если со времени последнего подкожного введения препарата Фленокс до продувания баллона прошло менее 8 часов, дополнительное введение препарата не требуется;
- если со времени последнего подкожного введения препарата Фленокс до продувания 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, вводимых инъекционно, рекомендуется развести препарат до 300 анти-Ха МЕ/мл (0,3 мл (3000 анти-Ха МО)) 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 МО | 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 от 75 лет, находящимся 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 ведению 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 удален (по направлению к бокам) от пупка по меньшей мере на 5 сантиметров.
3. Изменять место инъекции, выполняя ее попеременно в правую и левую стороны живота, в зависимости от того, в какую сторону была сделана инъекция в прошлый раз. Очистить место инъекции тампоном со спиртом.
4. Осторожно снять колпачок с иглы, присоединенной к шприцу с препаратом Фленокс. Выкинуть этот колпачок. Шприц предварительно наполнен и готов к использованию. НЕ нажимать на поршень до выполнения инъекции, чтобы избавиться от пузырьков воздуха. Это может привести к потере лекарства. После того, как снят колпачок, не допускать, чтобы игла касалась чего-нибудь. Это необходимо для обеспечения того, что игла будет оставаться чистой (стерильной).
5. Держать шприц в руке так, как карандаш при письме, указательным и большим пальцами другой руки слегка оттянуть очищенный участок живота, чтобы образовалась складка.
6. Обязательно удерживать кожную складку в течение всей инъекции.
7. Держите шприц таким образом, чтобы игла была направлена вниз (вертикально под углом 90°). Ввести иглу в кожную складку на полную длину.
8. Нажмите на поршень шприца пальцем. Обязательно удерживать кожную складку в течение всей инъекции.
9. Ввести иглу, вытаскивая ее прямо в обратном направлении. Теперь можно отпустить складку кожи. Сразу 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 геморрагическим осложнениям.

При кровотечении некоторых пациентов можно лечить протамина сульфатом, при этом следует учитывать, что:

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

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

Необходимая доза протамина зависит от:

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

Эти рекомендации предназначены для пациентов с нормальной почечной функцией, получающих повторные дозы.

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, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и о которых сообщали в постмаркетинговом периоде, подробно описаны ниже.

По частоте возникновения побочные реакции распределены по следующим категориям: 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 использования в клинических исследованиях. Применение эноксапарина изучали среди более 15 000 пациентов в рамках клинических исследований.

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

Таблица 1

|                                              | Профилактика венозных тромбозов 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, получавших эноксапарин | 1776                                                      | 1169                                                                      | 559                                                                      | 1578                                                               | 10 176                                                                    |
| Схема дозировки                              | 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 являлись побочными реакциями, о которых сообщали наиболее часто. Сюда относятся и серьезные кровотечения, о которых сообщалось у 4,2% пациентов (хирургического профиля). Некоторые из этих случаев были летальными.

Геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях:

- если кровотечение повлекло за собой значимое клиническое событие;
- если кровотечение сопровождалось снижением уровня гемоглобина на  $\geq 2$  г/дл или трансфузией 2 или более единиц препаратов крови;
- ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния всегда считались серьезными.

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<br>«Система-<br>Орган-Класс»<br>по<br>классификации<br>MedDRA | Профилактика ТГВ<br>у хирургических<br>пациентов                                                  | Профилактика<br>ТГВ у<br>терапевтических<br>пациентов | Консервативное<br>лечение ТГВ с<br>эмболией<br>легочной<br>артерии или без<br>нее                                                            | Нестабильная<br>стенокардия/и<br>миокарда без<br>элевации сегм<br>ST             |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны<br>сосудов                                                   | Очень часто:<br>геморрагические<br>явления*<br><br>Редко:<br>ретроперитонеальное<br>кровоизлияние | Часто:<br>геморрагические<br>явления*                 | Очень часто:<br>геморрагические<br>явления*<br><br>Нечасто:<br>внутричерепное<br>кровоизлияние,<br>ретроперито-<br>неальное<br>кровоизлияние | Часто:<br>геморрагичес<br>явления*<br><br>Редко:<br>ретроперитон<br>кровоизлияни |

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

Таблица 3

| 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 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Со стороны крови и лимфатической системы               | Очень часто: тромбоцитоз*<br>Часто: тромбоцитопения | Нечасто: тромбоцитопения                   | Очень часто: тромбоцитоз*<br>Часто: тромбоцитопения                  | Нечасто: тромбоцитопения                                            |

\* - Количество тромбоцитов > 400 Г/л.

Другие нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях, представлены ниже, независимо от показаний 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) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|

|                                                 |                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Со стороны иммунной системы</p>              | <p>Часто:<br/>аллергическая реакция, которая в некоторых случаях может привести к прекращению лечения.</p> <p>Редко:<br/>анафилактическая или анафилактоидная реакция</p> |
| <p>Со стороны печени и желчевыводящих путей</p> | <p>Очень часто:<br/>повышение уровней печеночных ферментов (главным образом уровней трансаминаз более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы)</p>                       |
| <p>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</p>    | <p>Часто:<br/>крапивница, зуд, эритема</p> <p>Нечасто:<br/>буллезный дерматит</p>                                                                                         |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</p>        | <p>Часто: гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции, другая реакция в месте инъекции (например, отек, кровоизлияние, аллергическая реакция, воспаление, образование узелков, другие реакции).</p> <p>Нечасто: некроз кожи в месте инъекции, которая может развиваться после появления пурпуры или инфильтративных болезненных эритематозных бляшек, что требует немедленного прекращения лечения препаратом; местное раздражение.</p> |
| <p>Изменения при лабораторных и инструментальных исследованиях</p> | <p>Редко: гиперкалиемия</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* - Риск повышается в случае несоблюдения рекомендуемой техники осуществления инъекции или использования неподходящего инъекционного материала.

### Опыт внедрения в постмаркетинговый период

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

Поскольку эти 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 редких случаях могут приводить к отмене препарата.

*Со стороны нервной системы.* Головная боль.

*Со стороны сосудов.* Были зарегистрированы случаи значительных геморрагических осложнений, некоторые были летальными. Нечастыми побочными реакциями были внутричерепные и ретроперитонеальные кровоизлияния. Также регистрировались случаи геморрагических осложнений (кровоотечения), таких как гематома, экхимозы в местах, отличных от места инъекции, гематома раны, гематурия, носовое кровоотечение и желудочно-кишечное кровоотечение.

Геморрагические эпизоды связаны главным образом с:

- сопутствующими факторами риска: органическими поражениями, при которых существует вероятность возникновения кровоотечения, 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»).

Зарегистрированы редкие случаи возникновения спинальной гематомы после применения НМГ во время спинальной анестезии, анальгезии или эпидуральной анестезии.

Эти побочные явления приводили к неврологическим расстройствам разной 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/мм<sup>3</sup>), 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

Имеются данные по возникновению гипереозинофилии, 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.

### Алоpecia

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата.* Возможно развитие остеопороза при лечении длительное время.

*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, воспаление и образование узелков. Этот риск повышается при несоблюдении рекомендуемой техники проведения инъекций и использовании неподходящего инъекционного материала. В результате воспалительной реакции могут возникнуть узелки в месте инъекции, исчезающие в течение нескольких дней. Их появление не нуждается в прекращении лечения.

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

Сообщалось о случаях транзиторного повышения уровней трансаминаз.

Зарегистрировано несколько случаев гиперкалиемии.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять препарат по истечении 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 0,6 мл у шприці; по 2 шприци в блістері. По 5 блістерів (з препаратом активністю 6000 анти-Ха МЕ), у коробці з картону.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Фармак».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.