

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЕНОКС®
(FLENOX)

Склад:

діюча речовина: еноксапарин натрію;

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

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

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

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

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

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини.

Код АТХ B01A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

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

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

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

Еноксапарин дав можливість значно зменшити частоту подій, які відповідають первинним кінцевим точкам (комбінована кінцева точка, що включає в себе рецидив інфаркту міокарда та летальність з будь-

якої причини, які мали місце протягом 30-денного періоду спостереження після включення у дослідження: 9,9 % у групі еноксапарину порівняно з 12 % у групі нефракціонованого гепарину (зниження відносного ризику – 17 % ($p < 0,001$)). Частота рецидиву інфаркту міокарда була значно нижча у групі еноксапарину (3,4 % порівняно з 5 %, $p < 0,001$, зниження відносного ризику – 31 %). Летальність була нижча у групі еноксапарину, однак різниця між групами не була статистично достовірною (6,9 % порівняно з 7,5 %, $p = 0,11$).

Перевага еноксапарину з точки зору первинної кінцевої точки показника була беззастережною незалежно від підгрупи (вік, стать, локалізація інфаркту міокарда, діабет або інфаркт міокарда в анамнезі, тип призначеного тромболітика та проміжок часу між появою перших клінічних ознак та початком лікування). Еноксапарин продемонстрував значну перевагу порівняно з нефракціонованим гепарином з точки зору первинного критерію ефективності як у хворих, які перенесли коронарну ангіопластику у 30-денний період після включення у дослідження (10,8 % порівняно з 13,9 %, 23 % зниження відносного ризику), так і у хворих, яким коронарну ангіопластику не проводили (9,7 % порівняно з 11,4 %, на 15 % зниження відносного ризику).

Частота виникнення масивних кровотеч до 30-го дня була достовірно вищою у групі еноксапарину (2,1 %) порівняно з групою гепарину (1,4 %). Частота шлунково-кишкових кровотеч була вища у групі еноксапарину (0,5 %), ніж у групі гепарину (0,1 %), тоді як частота внутрішньочерепних крововиливів в обох групах була однаковою (0,8 % у випадку еноксапарину порівняно з 0,7 % у випадку гепарину). Аналіз комбінованих критеріїв, за допомогою яких визначали клінічну користь, показав статистично значущу перевагу ($p < 0,0001$) еноксапарину над нефракціонованим гепарином: зниження відносного ризику на 14 % на користь еноксапарину (11 % порівняно з 12,8 %) для комбінованих критеріїв, що включали летальний наслідок, рецидив інфаркту міокарда та тяжку кровотечу (критерії TIMI) до 30-го дня, і 17 % (10,1 % порівняно з 12,2 %) для комбінованих критеріїв, що включали летальний наслідок, рецидив інфаркту міокарда та внутрішньочерепний крововилив до 30-го дня.

Фармакокінетика.

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

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

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

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

У рекомендованому діапазоні доз фармакокінетика еноксапарину є лінійною. Відмінності у показниках в окремого пацієнта та між пацієнтами досить незначні. Після повторного підшкірного введення здоровим добровольцям 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО) один раз на добу рівноважний стан був досягнутий на 2-й день, при цьому середня активність еноксапарину була майже на 15 % вищою, ніж та, що спостерігалася при одноразовому введенні. Стабільні рівні активності еноксапарину є досить прогнозованими при введенні одноразових доз. Після повторного підшкірного введення 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) два рази на добу рівноважний стан був досягнутий у період між 3-ім та 4-им днем, при цьому середня AUC була на 65 % вища, ніж та, що спостерігалася при одноразовому введенні, а максимальна та мінімальна анти-Ха активність становила 1,2 та 0,52 анти-Ха МО/мл відповідно. Відповідно до показників фармакокінетики еноксапарину натрію ця різниця у досягненні рівноважного стану очікується також і для терапевтичного діапазону доз.

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

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

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

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

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

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

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

Групи підвищеного ризику

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

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

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

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

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

Цей лікарський засіб не можна застосовувати у таких випадках

- підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, включаючи інші низькомолекулярні гепарини;
- наявність в анамнезі тяжкої гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу II, спричиненої застосуванням нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину (див. розділ «Особливості застосування»);
- геморагічні прояви або схильність до кровотечі у зв'язку із 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;

• хворим, які отримують гепарин для лікування, а не для профілактики, місцево-регіонарна анестезія при планових хірургічних втручаннях не застосовується.

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»):

1. Ацетилсаліцилова кислота у знеболювальних, жарознижувальних і протизапальних дозах.
2. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (системне застосування).
3. Декстран 40 (парентеральне введення).

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

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

Цей лікарський засіб загалом не рекомендований у таких випадках _____

– Внутрішньомозковий крововилив.

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

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

– Спинальна або епідуральна анестезія не повинні ні в якому разі застосовуватись у хворих, які знаходяться на лікуванні НМГ.

Не рекомендується застосовувати препарат у наступних 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 тяжкості (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»):

1. Ацетилсаліцилова кислота у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах.
2. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (системне застосування).
3. 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 ангіотензинперетворювального ферменту, інгібітори ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані гепарини), циклоспорин та такролімус, триметоприм.

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

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

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Небажані комбінації.

З ацетилсаліциловою кислотою у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах (і за аналогією інші саліцилати): підвищений ризик виникнення кровотечі (пригнічення саліцилатами функції тромбоцитів та ураження слизової оболонки травного тракту). Слід застосовувати жарознижувальні, знеболювальні засоби, що не належать до саліцилатів (наприклад, парацетамол).

З нестероїдними протизапальними засобами, включаючи кеторолак (системне застосування): підвищений ризик виникнення кровотечі (пригнічення НПЗЗ функції тромбоцитів та ураження слизової оболонки травного тракту). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід проводити ретельний клінічний нагляд.

З Декстраном 40 (парентеральне застосування): підвищений ризик виникнення кровотечі (пригнічення декстраном 40 функції тромбоцитів).

Комбінації, що потребують запобіжних заходів.

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

Комбінації, які слід враховувати.

З інгібіторами агрегації тромбоцитів (інші, крім ацетилсаліцилової кислоти, у знеболювальних, жарознижувальних та протизапальних дозах; НПЗЗ): абсиксимаб, ацетилсаліцилова кислота в антиагрегантних дозах при кардіологічних та неврологічних показаннях, берапрост, клопідрогель, ептіфібатид, ілопрост, тиклопідин, тирофібан: підвищений ризик виникнення 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, клопідрогель, системні глюкокортикостероїди, ептіфібатид, 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 лікуванні антикоагулянтами, може виникати кровотеча (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку виникнення кровотечі слід встановити її причину та розпочати відповідне лікування.

Функція нирок.

Перед початком лікування низькомолекулярним гепарином дуже важливо оцінити функцію нирок, зокрема у хворих віком від 75 років, шляхом визначення кліренсу креатиніну за допомогою формули Кокрофта та найостанніших показників вимірювання маси тіла.

У пацієнтів чоловічої статі: $\text{кліренс креатиніну} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 0,814 \times \text{сироватковий креатинін}$, де вік виражається у роках, маса тіла – у кг, а сироватковий креатинін – у мкмоль/л.

Для пацієнток ця формула повинна бути скоригована шляхом множення отриманого результату на 0,85.

Якщо сироватковий креатинін виражається у мг/мл, отримане значення необхідно помножити на коефіцієнт 8,8.

Застосування НМГ у лікувальних дозах протипоказано пацієнтам із діагностованою тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну приблизно 30 мл/хв) (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 зворотним. 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 понад 7 днів.

Лабораторні показники.

• Контроль кількості тромбоцитів.

Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ).

Існує ризик виникнення серйозної, іноді тромбогенної, гепарин-індукованої тромбоцитопенії (яка також спостерігалася при застосуванні нефракційного гепарину і рідше - при застосуванні НМГ) імунного походження – ГІТ II типу (див. розділ «Побічні реакції»).

Через наявність такого ризику необхідно визначати кількість тромбоцитів незалежно від терапевтичних показань та дози, що застосовується.

Визначення кількості тромбоцитів необхідно проводити до введення препарату або не пізніше ніж через 24 години після початку лікування, а потім – два рази на тиждень протягом усього періоду лікування.

Якщо підтверджена необхідність довготривалого лікування у деяких особливих випадках (наприклад, при операції на колінному суглобі, під час II і III триместрів вагітності у жінки з групи ризику (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), слід проводити аналіз на кількість тромбоцитів двічі на тиждень протягом першого місяця лікування (період найвищого ризику) і один раз на тиждень до припинення лікування.

Слід запідозрити виникнення ГІТ, якщо кількість тромбоцитів не перевищує $150\,000/\text{мм}^3$ та/або якщо спостерігається зменшення кількості тромбоцитів на 30-50 % порівняно з попереднім аналізом крові. ГІТ розвивається переважно з 5-го по 21-й день після початку лікування гепарином (найчастіше виникає приблизно на 10 день).

Однак у пацієнтів із гепариніндукованою тромбоцитопенією в анамнезі це ускладнення може виникати і значно раніше. Поодинокі випадки спостерігалися також і після 21-го дня лікування. Слід намагатися виявити пацієнтів з таким анамнезом шляхом детального опитування перед початком лікування.

Крім того, ризик появи рецидиву при повторному застосуванні гепарину спостерігається упродовж багатьох років, а іноді залишається назавжди (див. розділ «Протипоказання»).

В усіх випадках виникнення ГІТ є невідкладним станом, який вимагає консультації зі спеціалістом.

Будь-яке значне зменшення кількості тромбоцитів (на 30-50 % порівняно із початковими показниками) є попереджувальним сигналом, навіть якщо показник не досяг критичного рівня. Якщо спостерігається зниження кількості тромбоцитів, то в усіх випадках повинні бути вжиті такі заходи:

1) негайне повторне проведення підрахунку кількості тромбоцитів для отримання підтвердження;

2) припинення лікування гепарином, якщо отримані результати підтверджують зниження кількості тромбоцитів або навіть вказують на її збільшення, якщо іншої очевидної причини цього не виявлено.

Для проведення тесту на агрегацію тромбоцитів *in vitro* та імунологічного дослідження зразок крові необхідно помістити у пробірку з цитратним розчином. Однак за таких умов негайні заходи, яких необхідно вжити, ґрунтуються не на результатах тесту на агрегацію тромбоцитів *in vitro* або імунологічного дослідження, при проведенні якого виникають труднощі, оскільки існує лише кілька спеціалізованих лабораторій, які можуть проводити такі тести, а їх результати можна отримати у кращому випадку тільки через кілька годин. Проте ці дослідження необхідні, оскільки можуть допомогти діагностувати подібне ускладнення, бо ризик виникнення тромбозу при продовженні лікування гепарином дуже високий;

3) профілактика або лікування тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних із ГІТ.

Якщо продовження антикоагулянтної терапії є дуже важливим, гепарин слід замінити на антитромботичний засіб, що належить до іншої хімічної групи, наприклад, натрію данапарид або гірудин, призначений у лікувальних або профілактичних дозах індивідуально для кожного пацієнта.

Перехід на пероральні антикоагулянти може проводитися тільки після того, як кількість тромбоцитів повернулася до норми, оскільки існує при застосуванні пероральних антикоагулянтів ризик погіршення перебігу тромбозу.

- *Заміна гепарину на пероральні антикоагулянти.*

Слід проводити інтенсивніший клінічний моніторинг та лабораторні дослідження (протромбіновий час, виражений через міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) або контролювати ефекти, спричинені пероральними антикоагулянтами.

Оскільки існує певний проміжок часу, доки пероральний антикоагулянт досягне максимуму своєї дії, слід продовжувати введення гепарину у постійній дозі стільки, скільки потрібно, щоб МНС у двох послідовно виконаних аналізах залишалося у необхідних терапевтичних межах.

- *Моніторинг антифактор-Ха активності.*

Більшість клінічних досліджень, які показали ефективність НМГ, були проведені із застосуванням доз, розрахованих залежно від маси тіла хворого та без спеціального моніторингу лабораторних показників, тому корисність проведення лабораторних досліджень з метою оцінки ефективності НМГ поки що не визначена. Однак моніторинг анти-Ха активності може бути корисним для зменшення ризику виникнення кровотечі у певних клінічних ситуаціях, які найчастіше пов'язані із ризиком передозування.

Ці ситуації переважно стосуються лікувальних показань до застосування НМГ та виникають через дози, що вводяться пацієнтам із:

- легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – приблизно 30-60 мл/хв, розрахований за формулою Кокрофта). Оскільки НМГ виводиться переважно з сечею, на відміну від стандартного нефракціонованого гепарину, у випадку будь-якої ниркової недостатності може виникати відносно передозування. Тяжка ниркова недостатність є протипоказанням до застосування НМГ у лікувальних дозах (див. розділ «Протипоказання»);
- значними відхиленнями маси тіла від норми (дуже мала маса тіла і навіть кахексія, ожиріння);
- кровотечами нез'ясованої етіології.

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

Щоб виявити можливу кумуляцію гепарину при повторному введенні препарату, рекомендовано у разі необхідності проводити забір крові у момент найвищої активності препарату (грунтуючись на наявних даних), тобто приблизно через 4 години після проведення третьої ін'єкції, якщо лікарський засіб вводити у вигляді підшкірних ін'єкцій 2 рази на добу.

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

Анти-Ха активність, що спостерігається, залежить від виду НМГ та режимів дозування.

За інформацією, що ґрунтується на існуючих даних, середнє значення ($\pm$ стандартне відхилення), яке спостерігалось через 4 години після 7-ї ін'єкції еноксапарину у дозі 100 анти-Ха МО/кг/на ін'єкцію два рази на добу, становило $1,2 \pm 0,17$ анти-Ха МО/мл.

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

• *Контроль активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).*

Деякі НМГ спричиняють помірне збільшення показника АЧТЧ. Оскільки клінічне значення цього тесту не встановлене, немає необхідності проводити моніторинг лікування з його урахуванням.

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

• Як і інші антикоагулянти, НМГ при застосуванні під час спинальної/епідуральної анестезії рідко випадках можуть призводити до виникнення гематоми спинного мозку та довготривалого або постійного паралічу.

Ризик спинальної гематоми є вищим у випадку епідуральної анестезії із застосуванням катетера порівняно зі спинальною анестезією.

Ризик цих рідкісних явищ може зростати при тривалому післяопераційному використанні епідуральних катетерів.

Якщо лікар приймає рішення про призначення антикоагулянтів на тлі проведення епідуральної/спинальної анестезії, необхідно дотримуватися надзвичайної пильності та здійснювати частий контроль для виявлення будь-яких ознак та симптомів неврологічних порушень, таких як біль по серединній лінії спини, порушення чутливих та рухових функцій (оніміння або слабкість нижніх кінцівок), дисфункція кишечника та/або сечового міхура. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти свого лікаря про виникнення у них будь-яких з вищеназваних ознак або симптомів. Якщо підозрюються ознаки або симптоми спинальної гематоми, необхідно розпочати невідкладні діагностичні та лікувальні заходи, у тому числі втручання з декомпресії спинного мозку.

• Якщо передопераційне лікування НМГ є необхідним (пацієнти, довгий час прикуті до ліжка, травма) і якщо користь від місцевої/регіональної спинальної анестезії була ретельно зважена, пацієнтам, які отримали перед операцією ін'єкції НМГ, може поводитися така анестезія за умови, що між ін'єкцією гепарину і спинальною анестезією пройшло не менше 12 годин.

Рекомендується ретельний моніторинг неврологічного статусу пацієнта, пам'ятаючи про ризик гематоми спинного мозку.

Майже у всіх пацієнтів профілактичне лікування НМГ можна розпочинати через 6-8 годин після анестезії або видалення катетера, з контролем неврологічного статусу.

Особливо обережними слід бути при одночасному лікуванні іншими препаратами, які можуть впливати на систему гемостазу (зокрема нестероїдними протизапальними засобами, ацетилсаліциловою кислотою).

Ситуації, які супроводжуються певним ризиком.

Контроль за проведенням лікування необхідно підвищити у таких випадках:

- печінкова недостатність;
- виразкова хвороба шлунково-кишкового тракту або будь-яке інше органічне ураження з імовірністю виникнення кровотечі;
- судинне хоріоретинальне захворювання;
- після хірургічного втручання на головному та/або спинному мозку;
- поперекова (люмбальна) пункція, оскільки існує ризик внутрішньої спинномозкової кровотечі, якщо можливо, проведення пункції слід відкласти;
- при одночасному прийомі інших ліків, які впливають на гемостаз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хоча всі концентрації різних низькомолекулярних гепаринів виражаються у міжнародних одиницях (МО) анти-Ха активності, їхня ефективність пов'язана не лише з їх анти-Ха активністю. Заміна одного режиму дозування НМГ на інший може бути небезпечною, оскільки кожен режим був випробуваний у спеціальних клінічних дослідженнях. Тому необхідна велика обережність і дотримання інструкцій для застосування кожного препарату.

Застереження.

Ризик кровотечі.

Слід дотримуватися рекомендованих режимів дозування (дозування і тривалість лікування).

Недотримання цих рекомендацій може призвести до виникнення кровотечі, особливо у хворих із групи підвищеного ризику (пацієнти літнього віку, хворі із нирковою недостатністю).

Випадки серйозної кровотечі спостерігалися:

- у пацієнтів літнього віку, зокрема внаслідок вікового погіршення функції нирок;
- у пацієнтів із нирковою недостатністю;
- якщо маса тіла становить менше 40 кг;
- якщо терапія проводиться довше рекомендованого терміну лікування, який становить 10 днів;
- при невиконанні терапевтичних рекомендацій, зокрема щодо тривалості лікування та корекції лікувальних доз з урахуванням маси тіла;
- при одночасному прийомі інших ліків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ін'єкції еноксапарину, як і будь-якого іншого антикоагулянту, необхідно застосовувати з обережністю при станах, для яких властива підвищена імовірність виникнення кровотеч, таких як порушення гемостазу, наявність пептичної виразки в анамнезі, нещодавно перенесений ішемічний інсульт, неконтрольована артеріальна гіпертензія, діабетична ретинопатія, нещодавно перенесене нейрохірургічне або офтальмологічне хірургічне втручання.

У будь-якому випадку необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів літнього віку та/або хворих із нирковою недостатністю, а також якщо лікування триває більше 10 днів.

Аналіз на визначення анти-Ха активності у деяких випадках може бути корисним для виявлення кумуляції препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик виникнення гепарин - індукованої тромбоцитопенії (ГІТ).

Якщо у пацієнта, який отримує НМГ (у лікувальних або профілактичних дозах), виникне тромбоемболічне ускладнення:

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

завжди слід пам'ятати про імовірність виникнення ГІТ та негайно 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 випадку застосування спеціальних засобів закриття судини (гемостатичних пристроїв) слід негайно видалити провідник. У випадку 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.

Наявність механічних клапанів серця зі штучних матеріалів.

Застосування еноксапарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів, які мають механічні штучні клапани серця, спеціально не досліджувалося.

Проте у пацієнтів з протезованими клапанами серця, які отримували еноксапарин з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, в окремих випадках спостерігався тромбоз.

Вагітні жінки.

У клінічному дослідженні з участю вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця, які отримували еноксапарин у дозі 100 анти-Ха МО/кг двічі на добу з метою зниження ризику тромбоемболічних ускладнень, у 2-х із 8-ми жінок розвинувся тромбоз, який призвів до обструкції клапана та летального наслідку матері та дитини. Також у період післяреєстраційного нагляду надходили повідомлення про поодинокі випадки тромбозу у вагітних жінок з протезованими клапанами серця, які отримували еноксапарин з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, ризик тромбоемболічних ускладнень у цих пацієнтів може бути вищим.

Кровотечі у людей літнього віку.

У людей літнього віку не відзначається підвищеної тенденції до кровотеч у межах профілактичного діапазону доз. Пацієнти літнього віку (особливо пацієнти віком від 80 років) можуть знаходитися у групі 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, вказуючи 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 підвищується 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 сегменту ST дані у пацієнтів з рівнями креатиніну вище 220 та 175 мкмоль/л для чоловіків та жінок відповідно 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. Тим не менше, 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, що використовуються для профілактики венозної тромбоемболії, еноксапарин натрію не впливав суттєво ні на час кровотечі та загальні аналізи згортання крові, ні на агрегацію тромбоцитів або зв'язування фібриногену з тромбоцитами. У вищих дозах може з'являтися збільшення АЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час) та АЧЗ (активованій час згортання). Збільшення АЧТЧ та АЧЗ не корелює лінійно зі збільшеною антитромботичною активністю еноксапарину натрію і таким чином не є

підходящим і достовірним для моніторингу активності еноксапарину натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Для доз 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг; 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг

Вагітність.

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 у якості попереджувального заходу еноксапарин бажано не призначати зпрофілактичною 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, мають бути проведені додаткові дослідження.

Тому можливість профілактичного лікування еноксапарином у II і 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-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 чинити 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 роботі з іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Доза.** Дозу слід визначати на основі оцінки ризику, який має конкретний пацієнт, і виду хірургічного втручання.

Хірургічні операції, які супроводжуються помірним ризиком тромбоутворення.

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

Хірургічні операції, які супроводжуються високим ризиком тромбоутворення

Операції на кульшовому, колінному суглобах.

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

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

Інші ситуації.

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

- **Тривалість лікування.**

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

- при загальних операційних втручаннях лікування НМГ має тривати менше 10 днів, поки у пацієнта існує ризик розвитку венозної тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»);
- була встановлена терапевтична користь профілактичного лікування еноксапарином у дозі 4000 анти-Ха МО/добу протягом 4-5 тижнів після операції на колінному суглобі;
- якщо пацієнт все ще має ризик венозної тромбоемболії після рекомендованої тривалості лікування, слід розглянути можливість продовження профілактичної терапії, зокрема введення пероральних антикоагулянтів.

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

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

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

Профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу.

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

Для хворих, які отримують повторні сеанси гемодіалізу, профілактика зсідання крові в екстрауренальній 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 гемодіалітичних пацієнтів з групи високого ризику кровотечі (особливо при діалізі у пре- і постоперативному періоді) або з активною кровотечею, під час сеансів діалізу можна застосовувати дозу 50 анти-Ха МО/кг (подвійний судинний доступ) або 75 анти-Ха МО/кг (один судинний доступ).

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

Будь-яку підозру на виникнення тромбозу глибоких вен слід негайно підтвердити за допомогою відповідних методів дослідження.

Дозування.

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

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

Тривалість лікування тромбозу глибоких вен.

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

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q.

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

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

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

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

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

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

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

Хворі, яким проводять коронарну ангіопластику:

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

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

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

Маса тіла, кг	Необхідна доза, анти-Ха МО	Об'єм, необхідний для ін'єкційного введення, при розведенні до 300 МО/мл (тобто 0,3 мл (3000 анти-Ха МО) препарату Фленокс®, розведені у 10 мл розчинника)), мл
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

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

Діти.

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

Передозування.

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

У випадку кровотечі для лікування деяких хворих можна застосовувати протаміну сульфат, враховуючи наступні фактори:

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

Нейтралізацію гепарину здійснювати за допомогою повільного внутрішньовенного введення протаміну (сульфат або гідрохлорид).

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;
- можливе введення інфузії 50 протигепаринових одиниць протаміну на 100 анти-Ха МО еноксапарину натрію, якщо з моменту введення еноксапарину натрію пройшло більше 8 годин або якщо буде потреба у другій дозі протаміну;
- якщо з моменту ін'єкції еноксапарину натрію пройшло більше 12 годин, немає необхідності вводити протамін.

Ці рекомендації стосуються хворих із нормальною нирковою функцією, які отримують повторні дози. Однак неможливо повністю нейтралізувати анти-Ха активність. Більше того, нейтралізація може мати тимчасовий характер через особливість абсорбції низькомолекулярного гепарину і в результаті може виникнути необхідність розподілити загальну розраховану дозу протаміну на кілька ін'єкцій (2-4) для введення протягом 24 годин.

Після потрапляння низькомолекулярного гепарину до шлунка тяжкі ускладнення маловірогідні навіть при великих кількостях (таких випадків зареєстровано не було) через незначне шлункове та кишкове всмоктування лікарського засобу.

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*: органічними ураженнями зі схильністю до кровотечі та певними комбінаціями лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), віком, нирковою недостатністю, низькою масою тіла;
- із *недотриманням терапевтичних рекомендацій*, зокрема таких, що стосуються тривалості лікування та корегування дози відповідно до маси тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Ці побічні реакції спричиняли неврологічні зміни різного ступеня тяжкості, у тому числі тривалий та постійний параліч (див. розділ «Особливості застосування»).

Після підшкірного введення можливе утворення гематоми на місці введення ін'єкції. Були зареєстровані випадки болю у місці ін'єкції, інших реакцій, включаючи подразнення, набряк у місці ін'єкції, гіперчутливість, запалення та утворення вузликів. Цей ризик зростає, якщо порушується рекомендована техніка проведення ін'єкції або застосовуються невідповідні засоби для її проведення. Запальні вузлики у місці ін'єкції, які минають через кілька днів, можуть виникати внаслідок запалення. Однак це не вимагає припинення терапії.

Зареєстровано тромбоцитопенію. Існує два її типи:

- тип I, тобто найбільш розповсюджені випадки, зазвичай помірного ступеня (кількість тромбоцитів більше 100000/мм³), з'являються на ранніх етапах (до 5-го дня) і не потребують припинення лікування;
 - тип II, тобто нечасті випадки тяжкої імуноталергічної тромбоцитопенії – гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) з тромбозом; у деяких випадках тромбоз був ускладнений інфарктом органів або ішемією кінцівок. Її розповсюдженість мало досліджена (див. розділ «Особливості застосування»).
- Можливе безсимптомне та зворотне підвищення рівня тромбоцитів.

Зареєстровані випадки некрозу шкіри при застосуванні гепаринів. Їм може передувати поява пурпури або інфільтрованих та болісних еритематозних плям. У таких випадках слід негайно припинити терапію.

Виникали прояви системних алергічних реакцій (анафілактичні/анафілактоїдні реакції) або реакцій з боку шкіри (кропив'янка, свербіж, еритема, бульозні висипання), які у певних випадках могли призводити до припинення лікування.

Як і з нефракціонованими гепаринами, не виключена можливість розвитку остеопорозу при подовженні терміну лікування.

Нефракціоновані гепарини можуть спричиняти гіпоальдостеронізм, котрий призводить до збільшення плазмових рівнів калію. Може виникнути клінічно значуща гіперкаліємія, особливо у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю та цукровим діабетом.

Короткочасне підвищення рівнів трансаміназ.

Повідомлялося про кілька випадків розвитку гіперкаліємії.

Спостерігалися випадки васкуліту, пов'язаного з підвищеною чутливістю шкіри.

Спостерігалася гіпереозинофілія окремо або одночасно з шкірними реакціями, яка призводила до припинення лікування.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.