

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЕНОКСАПАРИН-ФАРМЕКС

(ENOXAPARIN-PHARMEX)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* еноксапарин;

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

*допоміжні речовини:* спирт бензиловий, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТХ B01A B05.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Еноксапарин – низькомолекулярний гепарин, у якого антитромботична та антикоагуляційна дії стандартного гепарину не пов'язані між собою. Діюча речовина представлена у вигляді натрієвої солі.

В очищеній системі *in vitro* еноксапарин натрію виявляє високу анти-Ха активність (приблизно 100 МО/мг) та низьку анти-IIa (або антитромбінову) активність (приблизно 28 МО/мг), співвідношення яких становить 3,6. Ці антикоагулянтні активності опосередковуються антитромбіном III (АТІІІ), що обумовлює антитромботичні ефекти у людей.

Окрім анти-Ха/IIa активності, було виявлено додаткові антитромботичні та протизапальні властивості еноксапарину у здорових добровольців та у пацієнтів, а також в експериментальних моделях у рамках доклінічних досліджень. До них належать АТІІІ-залежне інгібування інших факторів зсідання крові, таких як фактор VIIa, індукування ендогенного вивільнення інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI), а також зменшення вивільнення фактора фон Віллебранда (vWF) з судинного ендотелію у циркуляторне русло. Ці фактори роблять свій внесок у

загальний антитромботичний ефект еноксапарину натрію.

При застосуванні з метою профілактики еноксапарин натрію суттєво не впливає на показник активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). При застосуванні з метою лікування АЧТЧ може подовжуватися у 1,5-2,2 раза порівняно з контрольним часом на фоні максимальної активності препарату.

#### Клінічна ефективність та безпека.

##### Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з хірургічними втручаннями.

##### Тривала профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) після ортопедичних оперативних втручань.

У подвійно сліпому дослідженні тривалої профілактики після оперативного втручання з приводу протезування кульшового суглоба 179 пацієнтів без будь-яких венозних тромбоемболічних ускладнень, які початково отримували під час стаціонарного лікування еноксапарин натрію у дозі 4000 МО (40 мг) підшкірно (п/ш), були рандомізовані для отримання після виписки зі стаціонару або еноксапарину натрію у дозі 4000 МО (40 мг) (n = 90) один раз на добу п/ш, або плацебо (n = 89) протягом 3 тижнів. Частота виникнення тромбозу глибоких вен (ТГВ) на фоні тривалої профілактики була статистично значущо нижчою в групі застосування еноксапарину натрію у порівнянні з такою у групі плацебо; при цьому не було зареєстровано жодного випадку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Випадків виникнення великих кровотеч не спостерігалось.

Дані щодо ефективності представлено у таблиці 1.

Таблиця 1.

| Показник                                                                                                     | Еноксапарин натрію<br>4000 МО (40 мг) один раз<br>на добу п/ш,<br>n (%) | Плацебо<br>один раз на добу п/ш,<br>n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Усі пацієнти, які отримували досліджуване лікування з метою тривалої профілактики                            | 90 (100)                                                                | 89 (100)                                  |
| Загальна кількість випадків ВТЕ (%)                                                                          | 6 (6,6)                                                                 | 18 (20,2)                                 |
| Загальна кількість випадків ТГВ (%)                                                                          | 6 (6,6)*                                                                | 18 (20,2)                                 |
| Кількість ТГВ проксимальної локалізації (%)                                                                  | 5 (5,6)*                                                                | 7 (8,8)                                   |
| * Значення p у порівнянні з плацебо становить 0,008.<br># Значення p у порівнянні з плацебо становить 0,537. |                                                                         |                                           |

В іншому подвійно сліпому дослідженні 262 пацієнти без будь-яких венозних тромбоемболій, яким виконували оперативне втручання з приводу протезування кульшового суглоба та які початково отримували під час стаціонарного лікування еноксапарин натрію у дозі 4000 МО (40 мг) п/ш, були рандомізовані для отримання після виписки зі стаціонару або еноксапарину натрію у дозі 4000 МО (40 мг) (n = 131) один раз на добу п/ш, або плацебо (n = 131) протягом 3 тижнів. Подібно до результатів першого дослідження, частота ВТЕ на фоні тривалої профілактики була статистично

значущо нижчою в групі застосування еноксапарину натрію у порівнянні з плацебо як за показником загальної кількості ВТЕ (еноксапарин натрію - 21 [16 %] порівняно з плацебо - 45 [34,4 %];  $p = 0,001$ ), так і за показником кількості проксимального ТГВ (еноксапарин натрію - 8 [6,1 %] порівняно з плацебо - 28 [21,4 %];  $p = < 0,001$ ). Не спостерігалось ніяких відмінностей за частотою розвитку великих кровотеч між групами застосування еноксапарину натрію і плацебо.

#### Тривала профілактика ТГВ після оперативних втручань з приводу онкологічних захворювань.

У подвійно сліпому багатоцентровому дослідженні порівнювалися за безпекою та ефективністю 4-тижневий і 1-тижневий режими профілактичного застосування еноксапарину натрію 332 пацієнтам, яким виконували планові оперативні втручання з приводу онкологічних захворювань органів черевної порожнини або таза. Пацієнти отримували еноксапарин натрію (4000 МО (40 мг) п/ш) щодня протягом 6-10 днів, після чого були рандомізовані для отримання або еноксапарину натрію, або плацебо протягом ще 21 доби. У проміжку між 25-м і 31-м днями або раніше, якщо виникали симптоми ВТЕ, виконувалася двобічна венографія. Спостереження за пацієнтами здійснювалося протягом 3 місяців. Профілактичне застосування еноксапарину натрію протягом 4 тижнів після оперативних втручань з приводу онкологічних захворювань органів черевної порожнини або таза статистично значущо знижувало частоту підтверджених результатами венографії тромбозів у порівнянні із профілактичним застосуванням еноксапарину натрію протягом 1 тижня. Частота ВТЕ в кінці подвійно сліпої фази становила 12,0 % ( $n = 20$ ) в групі плацебо і 4,8 % ( $n = 8$ ) в групі еноксапарину натрію;  $p = 0,02$ . Ця різниця зберігалася протягом 3 місяців [13,8 % vs. 5,5 % ( $n = 23$  vs. 9),  $p = 0,01$ ]. Не було виявлено ніяких відмінностей між групами за частотою кровотеч або інших ускладнень протягом подвійно сліпого періоду та періоду подальшого спостереження.

#### Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями, які очікувано спричиняють обмеження рухливості.

У подвійно сліпому багатоцентровому дослідженні в паралельних групах дію еноксапарину натрію у дозі 2000 МО (20 мг) або 4000 МО (40 мг) один раз на добу п/ш порівнювали з плацебо у рамках профілактики ТГВ у терапевтичних пацієнтів з дуже обмеженою рухливістю (що визначається дистанцією  $< 10$  метрів у межах  $\leq 3$  днів) у зв'язку з гострим захворюванням. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з серцевою недостатністю (функціональний клас III або IV згідно з функціональною класифікацією [хронічної серцевої недостатності](#) (NYHA)), гострою дихальною недостатністю або ускладненою хронічною дихальною недостатністю, або гострою інфекцією, або гострим ревматичним захворюванням за умови наявності принаймні одного фактора ризику ВТЕ (вік  $\geq 75$  років, онкологічне захворювання, раніше перенесена ВТЕ, ожиріння, варикозне розширення вен, гормональна терапія, хронічна серцева або дихальна недостатність).

В цілому у дослідження було включено 1102 пацієнти, а досліджуване лікування отримували 1073 пацієнти. Лікування тривало протягом 6-14 днів (медіана тривалості становила 7 днів). При застосуванні у дозі 4000 МО (40 мг) один раз на добу п/ш еноксапарин натрію статистично значущо знижував частоту виникнення ВТЕ у порівнянні з плацебо. Дані щодо ефективності представлено у таблиці 2.

Таблиця 2.

| Показник                                                                                                                                                                                         | Еноксапарин<br>натрію<br>2000 МО (20 мг)<br>один раз на добу<br>п/ш, n (%) | Еноксапарин<br>натрію<br>4000 МО (40 мг)<br>один раз на добу<br>п/ш, n (%) | Плацебо<br>n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Усі терапевтичні пацієнти, які отримували досліджуване профілактичне лікування на фоні гострого захворювання                                                                                     | 287 (100)                                                                  | 291 (100)                                                                  | 288 (100)        |
| Загальна кількість ВТЕ (%)                                                                                                                                                                       | 43 (15,0)                                                                  | 16 (5,5)*                                                                  | 43 (14,9)        |
| Загальна кількість ТГВ (%)                                                                                                                                                                       | 43 (15,0)                                                                  | 16 (5,5)                                                                   | 40 (13,9)        |
| Кількість проксимального ТГВ (%)                                                                                                                                                                 | 13 (4,5)                                                                   | 5 (1,7)                                                                    | 14 (4,9)         |
| ВТЕ - венозні тромбоемболічні явища, що включали випадки ТГВ, ТЕЛА та смерті, яка була розцінена як обумовлена тромбоемболічним явищем.<br>* Значення p у порівнянні з плацебо становить 0,0002. |                                                                            |                                                                            |                  |

Через приблизно 3 місяці після включення пацієнтів у дослідження частота виникнення ВТЕ в групі застосування еноксапарину натрію у дозі 4000 МО (40 мг) залишалася статистично значущо нижчою у порівнянні з групою плацебо.

Загальна частота виникнення кровотеч та частота великих кровотеч становили відповідно 8,6 % і 1,1 % в групі плацебо, 11,7 % і 0,3 % в групі застосування еноксапарину натрію у дозі 2000 МО (20 мг) та 12,6 % і 1,7 % в групі застосування еноксапарину натрію у дозі 4000 МО (40 мг).

#### Лікування тромбозу глибоких вен, із тромбоемболією легеневої артерії чи без неї.

У багатоцентровому дослідженні в паралельних групах 900 пацієнтів з гострим ТГВ нижніх кінцівок, з ТЕЛА або без неї, були рандомізовані для стаціонарного лікування або еноксапарином натрію у дозі 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу підшкірно, або еноксапарином натрію у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин підшкірно, або гепарином у вигляді внутрішньовенного болюсу (5000 МО) з подальшим безперервним інфузійним введенням (для досягнення АЧТЧ від 55 до 85 секунд). В цілому у дослідженні було рандомізовано 900 пацієнтів, усі вони отримували досліджуване лікування. Усі пацієнти також отримували варфарин натрію (доза коригувалася відповідно до показника протромбінового часу з метою досягнення значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) від 2,0 до 3,0), лікування яким розпочиналося у межах 72 годин після початку застосування еноксапарину натрію або стандартної терапії гепарином та продовжувалося протягом 90 днів. Еноксапарин натрію або стандартна терапія гепарином призначалися протягом щонайменше 5 днів та до досягнення цільового МНВ на фоні застосування варфарину натрію. Обидві схеми застосування еноксапарину натрію були еквівалентними стандартній терапії гепарином за зниженням ризику рецидивних венозних тромбоемболій (ТГВ та/або ТЕЛА). Дані щодо ефективності представлені у таблиці 3.

Таблиця 3.

| Показник                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Еноксапарин натрію<br>150 МО/кг<br>(1,5 мг/кг) один раз<br>на добу п/ш,<br>n (%) | Еноксапарин<br>натрію<br>100 МО/кг<br>(1 мг/кг) двічі на<br>добу п/ш,<br>n (%) | Гепарин<br>в/в введення з<br>коригуванням<br>دوزи залежно від<br>рівня АЧТЧ,<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Усі пацієнти з ТГВ з ТЕЛА або без<br>неї, які отримували досліджуване<br>лікування                                                                                                                                                                                                                                                                              | 298 (100)                                                                        | 312 (100)                                                                      | 290 (100)                                                                             |
| Загальна кількість ВТЕ (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (4,4)*                                                                        | 9 (2,9)*                                                                       | 12 (4,1)                                                                              |
| Кількість лише ТГВ (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11 (3,7)                                                                         | 7 (2,2)                                                                        | 8 (2,8)                                                                               |
| Кількість проксимального ТГВ (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9 (3,0)                                                                          | 6 (1,9)                                                                        | 7 (2,4)                                                                               |
| Кількість ТЕЛА (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2 (0,7)                                                                          | 2 (0,6)                                                                        | 4 (1,4)                                                                               |
| ВТЕ - венозна тромбоемболія (ТГВ та/або ТЕЛА).<br>* 95 % довірчі інтервали для різниці між групами лікування за загальною частотою ВТЕ становили:<br>- при застосуванні еноксапарину натрію один раз на добу у порівнянні з гепарином - від - 3,0 до 3,5;<br>- при застосуванні еноксапарину натрію кожні 12 годин у порівнянні з гепарином - від - 4,2 до 1,7. |                                                                                  |                                                                                |                                                                                       |

Частота великих кровотеч становила відповідно 1,7 % в групі застосування еноксапарину натрію 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу, 1,3 % в групі застосування еноксапарину натрію 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу і 2,1 % в групі застосування гепарину.

#### Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST.

У масштабному багатоцентровому дослідженні 3171 пацієнт, включений під час гострої фази нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q, був рандомізований для отримання у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (100-325 мг один раз на добу) або еноксапарину натрію у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин, або нефракціонованого гепарину (НФГ) в/в з коригуванням дози залежно від рівня АЧТЧ. Пацієнти отримували стаціонарне лікування протягом мінімум 2 днів та максимум 8 днів до клінічної стабілізації, проведення процедур реваскуляризації або виписки зі стаціонару. За пацієнтами здійснювали спостереження до 30 днів. У порівнянні з гепарином еноксапарин натрію статистично значущо знижував сукупну частоту стенокардії, інфаркту міокарда та смерті з 19,8 до 16,6 % (зниження відносного ризику становило 16,2 %) на 14-й день. Це зниження сукупної частоти утримувалося і через 30 днів (з 23,3 до 19,8 %; зниження відносного ризику становило 15 %). Не спостерігалось статистично значущих відмінностей за частотою розвитку великих кровотеч, хоча крововиливи у місці п/ш ін'єкції виникали частіше.

#### Лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, для яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики.

У великому багатоцентровому клінічному дослідженні 20479 хворих з 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 з наступним невідкладним підшкірним введенням 100 анти-Ха МО/кг, а потім - підшкірних ін'єкцій 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 наступною постійною інфузією в дозі, що була скоригована за активованим частковим тромбопластиновим часом. Підшкірні ін'єкції еноксапарину вводили до

виписки зі стаціонару або не більше 8 годин (у 75 % не менше 6 днів). Половині хворих, які отримували гепарин, препарат вводили не менше 48 годин (у 89,5 % випадків  $\geq 36$  годин). Усі хворі також отримували аспірин протягом не менше 30 днів. Дозу еноксапарину для хворих віком  $\geq 75$  років скорегували: 75 МО/кг у вигляді підшкірної ін'єкції кожні 12 годин без початкової болюсної внутрішньовенної ін'єкції.

У ході дослідження 4716 (23 %) хворим зробили коронарну ангіопластику на тлі антитромботичної терапії із застосуванням замаскованих досліджуваних препаратів. Хворі не отримували додаткових доз, якщо з моменту останньої підшкірної ін'єкції еноксапарину до надування балона пройшло менше 8 годин, або ж отримували болюсну внутрішньовенну ін'єкцію еноксапарину, 30 анти-Ха МО/кг, якщо з моменту останньої підшкірної ін'єкції еноксапарину до надування балона пройшло більше 8 годин.

Еноксапарин дозволив значно знизити частоту первинних кінцевих подій (комбінована кінцева, що включає в себе рецидив інфаркту міокарда та смертність з будь-якої причини, які мали місце протягом 30-денного періоду після зарахування до 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 %). Смертність була нижча в групі еноксапарину зі статистично значущою різницею між групами (6,9 % порівняно з 7,5 %,  $p = 0,11$ ).

Перевага еноксапарину з точки зору первинного кінцевого показника була беззастережною незалежно від підгрупи: вік, стать, локалізація інфаркту міокарда, діабет або інфаркт міокарда в анамнезі, тип призначеного тромболітика та проміжок між першими клінічними ознаками та початком лікування.

Еноксапарин продемонстрував значну перевагу порівняно з нефракціонованим гепарином з точки зору первинного критерію ефективності як у хворих, що пройшли коронарну ангіопластику в 30-денний період після зарахування до дослідження (10,8 % порівняно з 13,9 %, 23 % зниження відносного ризику), так і у хворих, до яких не застосовували коронарну ангіопластику (9,7 % порівняно з 11,4 %, 15 % зниження відносного ризику).

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

Аналіз комбінованих критеріїв, за допомогою яких визначали клінічну користь, показав статично 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 склалися зі смертності, рецидиву, інфаркту міокарда та тяжкої кровотечі (критерії TIMI) до 30-го дня, і 17 % (10,1 % порівняно з 12,2 %) для комбінованих критеріїв, що склалися зі смертності, рецидиву інфаркту міокарда та внутрішньочерепного крововиливу до 30-го дня.

*Порушення функції печінки.* За даними наукової літератури, застосування еноксапарину натрію 4000 МО (40 мг) для пацієнтів з цирозом печінки (клас В-С за класифікацією Чайлда - П'ю) є безпечним та ефективним для запобігання тромбозу ворітної вени. При цьому слід відмітити, що дослідження, описані у літературі, можуть мати певні обмеження. Необхідно дотримуватися обережності щодо пацієнтів з порушенням функції печінки, оскільки вони більш

схильні до виникнення кровотеч (див. розділ «Особливості застосування») і наразі не проводилося жодних формальних досліджень з дозування препарату для пацієнтів з цирозом печінки (клас А, В або С за класифікацією Чайлда -П'ю).

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні показники еноксапарину оцінювали за тривалістю періоду плазмової анти-Ха та анти-ІІа активності при рекомендованих дозах (валідовані амідолітичні методи) після одноразового та повторних підшкірних введень і після одноразової внутрішньовенної ін'єкції.

**Біодоступність.** Еноксапарин, що вводиться підшкірно, швидко і майже повністю всмоктується (приблизно 100 %). Максимальна плазмова активність спостерігається через 3 – 4 години після введення. Така максимальна активність (що виражена у анти-Ха МО) становить  $0,18 \pm 0,04$  (після 2000 анти-Ха МО),  $0,43 \pm 0,11$  (після 4000 анти-Ха МО) при профілактичному лікуванні та  $1,01 \pm 0,14$  (після 10000 анти-Ха МО) при лікувальній терапії.

Болусна внутрішньовенна ін'єкція 3000 анти-Ха МО з подальшими підшкірними ін'єкціями по 100 анти-Ха МО/кг кожні 12 годин забезпечили максимальну концентрацію рівнів антифактора Ха, що дорівнює 1,16 МО/мл ( $n = 16$ ), та середню експозицію, що відповідає 88 % рівноважного рівня. Рівноважний рівень досягається на другий день лікування.

У межах рекомендованих доз фармакокінетика еноксапарину є лінійною. Інтрасуб'єктна та інтерсуб'єктна варіабельність низька. Після повторних підшкірних введень здоровим добровольцям по 4000 анти-Ха МО 1 раз на добу рівноважний стан досягається на 2-й день, при цьому середня активність еноксапарину приблизно на 15 % вище, ніж після одноразової дози. Рівень активності еноксапарину в рівноважному стані добре передбачуваний за фармакокінетикою одноразової дози. Після багаторазового підшкірного введення по 100 анти-Ха МО/кг 2 рази на добу рівноважний рівень досягається на 3-4-й день з середньою експозицією приблизно на 65 % вище, ніж після одноразової дози, і при максимальному, і при мінімальному рівнях анти-Ха активності, що дорівнює 1,2 та 0,52 анти-Ха МО/мл відповідно. Виходячи з фармакокінетики еноксапарину натрію, ця різниця в стадії насиченості є передбачуваною і знаходиться в межах терапевтичного інтервалу. Плазмова анти-ІІа активність після підшкірного введення приблизно в 10 разів нижче за анти-Ха активність. Середня максимальна анти-ІІа активність спостерігається приблизно через 3 – 4 години після підшкірної ін'єкції і досягає 0,13 анти-ІІа МО/мл при повторних введеннях дози в 100 анти-Ха МО/кг 2 рази на добу.

Фармакокінетичної взаємодії між еноксапарином та тромболітичним засобом при одночасному введенні не спостерігалось.

**Розподіл.** Об'єм розподілу анти-Ха активності еноксапарину становить близько 5 л і наближений до об'єму крові.

**Метаболізм.** Еноксапарин метаболізується переважно в печінці (десульфатизація, деполімеризація).

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

Еноксапарину властиве монофазне виведення з періодом напіввиведення близько 4 годин після однієї підшкірної дози і близько 7 годин після повторного введення.

У низькомолекулярного гепарину зниження плазмової анти-IIa активності настає швидше, ніж анти-Xa активності.

Еноксапарин та його метаболіти виводяться нирками (ненасичуваний механізм) та з жовчю.

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

#### Групи високого ризику.

*Хворі літнього віку.* Виведення уповільнене внаслідок фізіологічно зниженої функції нирок у цій групі. Ця зміна не впливає на дозування та режим введення при профілактичній терапії, якщо ниркова функція таких хворих залишається в прийнятних межах, тобто коли вона лише трохи знижена.

Перед початком лікування низькомолекулярним гепарином (НМГ) хворим старше 75 років необхідно систематично проводити обстеження функції нирок.

*Порушення функції печінки.* У дослідженні за участю пацієнтів з вираженим цирозом печінки, які отримували еноксапарин натрію у дозі 4000 МО (40 мг) один раз на добу, зниження максимального рівня анти-Xa активності асоціювалося зі збільшенням тяжкості порушення функції печінки (яка оцінювалася за класифікацією Чайлда - П'ю). Це зниження пояснювалося головним чином зниженням рівня антитромбіну III (АТ III), яке було вторинним щодо зменшення синтезу АТ III у пацієнтів з порушенням функції печінки.

*Порушення функції нирок.* Спостерігалася лінійна залежність між плазмовим кліренсом анти-Xa активності та кліренсом креатиніну у рівноважному стані, що свідчить про зменшення кліренсу еноксапарину натрію у пацієнтів з порушенням функції нирок. Експозиція анти-Xa активності, виражена через показник AUC (площа під кривою „концентрація/час“), у рівноважному стані граничною мірою зростала при легкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та при помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) після багатократного п/ш введення препарату у дозах 4000 МО (40 мг) один раз на добу. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) рівень AUC у рівноважному стані значущо зростав в середньому на 65 % після багатократного п/ш введення препарату у дозі 4000 МО (40 мг) один раз на добу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

*Гемодіаліз.* Фармакокінетика еноксапарину натрію при гемодіалізі була подібною до такої в контрольній групі після однократного в/в введення препарату у дозах 25 МО, 50 МО або 100 МО/кг (0,25, 0,50 або 1,0 мг/кг), проте рівень AUC при цьому був удвічі вищим у порівнянні з контрольною групою.

*Маса тіла.* Після багатократного п/ш введення препарату у дозі 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу середній рівень AUC анти-Xa активності був граничною мірою вищий у рівноважному стані у здорових добровольців з ожирінням (ІМТ 30-48 кг/м<sup>2</sup>) у порівнянні з контрольною групою осіб без ожиріння, тоді як максимальний рівень анти-Xa активності в плазмі крові не збільшувався. У осіб з ожирінням при п/ш застосуванні препарату спостерігався нижчий кліренс після внесення поправки на масу тіла.



При застосуванні препарату у дозах без поправки на масу тіла було виявлено, що після однократного п/ш введення препарату у дозі 4000 МО (40 мг) експозиція анти-Ха активності була на 52 % вищою у жінок з низькою масою тіла (< 45 кг) і на 27 % вищою у чоловіків з низькою масою тіла (< 57 кг) у порівнянні з контрольними особами з нормальною масою тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні взаємодії. При одночасному застосуванні еноксапарину натрію та тромболітиків не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії між ними.

Доклінічні дані з безпеки. Окрім антикоагулянтних ефектів еноксапарину натрію, не спостерігалось ніяких ознак небажаного впливу при застосуванні препарату у дозі 15 мг/кг/добу у 13-тижневих дослідженнях токсичності препарату після п/ш введення у щурів та собак та у дозі 10 мг/кг/добу у 26-тижневих дослідженнях токсичності препарату після п/ш і в/в введення у щурів та мавп.

Еноксапарин натрію не продемонстрував ніякої мутагенної активності за результатами досліджень *in vitro*, в тому числі тесту Еймса, аналізу прямих мутацій у клітинах лімфоми мишей, а також ніякої кластогенної активності за результатами аналізу аберації хромосом у лімфоцитах людини *in vitro* та аналізу аберації хромосом у кістковому мозку щурів *in vivo*.

Дослідження, проведені на вагітних самках щурів та кролів з п/ш введенням еноксапарину у дозах до 30 мг/кг/добу, не виявили ніяких доказів тератогенного впливу або фетотоксичності препарату. Було показано, що еноксапарин натрію не виявляє ніякого впливу на фертильність або репродуктивну функцію самців та самок щурів при п/ш введенні у дозах до 20 мг/кг/добу.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Препарат показаний для застосування дорослим для:

- Профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань.
- Профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії.
- Профілактики тромбоутворення у екстракорпоральному кровообігу під час проведення гемодіалізу.
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання;
- При гострому коронарному синдромі:

- для лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти;
- для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

### ***Протипоказання.***

Еноксапарин натрію протипоказаний до застосування пацієнтам з такими станами:

- Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).
- Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) у межах останніх 100 днів або за наявності циркулюючих антитіл (див. також розділ «Особливості застосування»).
- Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин.
- Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин (див. розділ «Особливості застосування»).
- Підвищена чутливість до бензилового спирту.
- З огляду на вміст бензилового спирту (див. розділ «Склад») еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не слід призначати новонародженим та недоношеним новонародженим (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Не рекомендується одночасне застосування з нижчезазначеними препаратами.

Лікарські засоби, які впливають на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування»). Деякі засоби, що впливають на гемостаз, рекомендується відмінити до призначення лікування еноксапарином натрію, за винятком випадків, коли такі засоби абсолютно показані. Якщо така комбінація показана, еноксапарин натрію необхідно застосовувати при ретельному клінічному та лабораторному моніторингу.

До препаратів, що впливають на гемостаз, належать:

- саліцилати для системного застосування, ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), в тому числі кеторолак;
- інші тромболітики (наприклад альтеплаза, ретеплаза, стрептокіназа, тенектеплаза, урокіназа) та антикоагулянти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Препарати, одночасне застосування з якими необхідно здійснювати з обережністю.

Інші лікарські засоби, які впливають на гемостаз, такі як:

- інгібітори агрегації тромбоцитів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, що застосовується в антиагрегантній дозі (кардіопротекція), клопідогрель, тиклопідин та антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa, що показані при гострому коронарному синдромі, - через ризик виникнення кровотечі;
- декстран 40;
- глюкокортикоїди для системного застосування.

Лікарські засоби, які збільшують рівні калію. Лікарські засоби, які збільшують рівні калію в сироватці крові, можуть призначатися одночасно з еноксапарином натрію при ретельному клінічному та лабораторному моніторингу (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

## **Особливості застосування.**

### Загальні застереження.

Еноксапарин натрію не можна призначати як взаємозамінний (одиниця за одиницю) замість інших низькомолекулярних гепаринів (НМГ). Ці лікарські засоби відрізняються своїми процесами виробництва, молекулярними масами, специфічними анти-Ха і анти-IIa активностями, одиницями активності, дозуванням та клінічною ефективністю і безпекою. Це обумовлює відмінності у фармакокінетиці та біологічній активності (наприклад в антитромбінній активності, взаємодії з тромбоцитами).

У зв'язку з цим необхідно уважно вивчати інструкції для медичного застосування, специфічні для кожного патентованого лікарського засобу, та дотримуватися їх.

### Наявність гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) в анамнезі (> 100 днів).

Застосування еноксапарину натрію пацієнтам, в анамнезі яких є імуноопосередкована ГІТ у межах останніх 100 днів або у яких наявні циркулюючі антитіла, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Циркулюючі антитіла можуть залишатися протягом кількох років.

Еноксапарин натрію слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, в анамнезі яких (> 100 днів) є імуноопосередкована ГІТ, без циркулюючих антитіл. Рішення щодо застосування еноксапарину натрію у такому випадку необхідно приймати лише після ретельної оцінки співвідношення користі/ризиків та після того, як було розглянуто можливість застосування альтернативних негепаринових засобів лікування (наприклад данапароїду натрію).

або лепірудину).

#### Моніторинг вмісту тромбоцитів.

Також при застосуванні НМГ існує ризик появи ГІТ, опосередкованої антитілами, яка, як правило, розвивається у проміжку між 5-м та 21-м днями після початку лікування еноксапарином натрію.

Ризик ГІТ вищий у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання, і спостерігається переважно після кардіохірургічних втручань та у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

У зв'язку з цим рекомендується визначати вміст тромбоцитів перед початком лікування еноксапарином натрію, а також регулярно надалі під час такого лікування.

За наявності клінічної симптоматики, що може вказувати на ГІТ (будь-який новий епізод артеріальної та/або венозної тромбоемболії, будь-яке болісне ураження шкіри у місці ін'єкції, будь-які алергічні або анафілактоїдні реакції на фоні лікування), необхідно визначити вміст тромбоцитів. Пацієнти повинні знати, що такі симптоми можуть у них виникнути і що у такому випадку їм потрібно повідомити про це свого лікаря.

У клінічній практиці у разі наявності підтвердженого значного зниження рівня тромбоцитів (30-50 % від початкового значення) необхідно негайно відмінити еноксапарин натрію і перевести пацієнта на інший альтернативний негепариновий засіб лікування.

#### Геморагічні явища.

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, може виникнути кровотеча/крововилив будь-якої локалізації. При кровотечі слід дослідити її походження та розпочати відповідне лікування.

Еноксапарин натрію, як і будь-який інший антикоагулянтний препарат, необхідно застосовувати з обережністю при станах, які підвищують імовірність кровотечі, таких як:

- порушення гемостазу;
- наявність в анамнезі пептичної виразки;
- нещодавно перенесений ішемічний інсульт;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- нещодавній розвиток діабетичної ретинопатії;
- оперативне втручання на нервовій системі або очах;
- одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на гемостаз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Лабораторні аналізи.

Еноксапарин натрію у дозах, що застосовуються для профілактики венозної тромбоемболії, не має суттєвого впливу на час кровотечі, загальні коагуляційні показники, а також не впливає на агрегацію тромбоцитів та зв'язування фібриногену з тромбоцитами.

При застосуванні препарату у вищих дозах може зростати показник активованого часткового

тромбопластинового часу (АЧТЧ) та активованого часу згортання (АЧЗ). Оскільки не існує лінійної залежності між зростанням АЧТЧ та АЧЗ і збільшенням антитромботичної активності еноксапарину натрію, то ці показники є ненадійними і не можуть застосовуватися для моніторингу активності еноксапарину натрію.

#### Застосування препарату при спінальній/епідуральній анестезії або при люмбальній пункції.

Спінальна/епідуральна анестезія або люмбальна пункція не повинні виконуватися у межах 24 годин після застосування еноксапарину натрію у терапевтичних дозах (див. також розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про випадки нейроаксіальних гематом при одночасному застосуванні еноксапарину натрію та проведенні процедур спінальної/епідуральної анестезії або спінальної пункції, що призводило до довгострокового або необоротного паралічу. Ці випадки є рідкісними при застосуванні еноксапарину натрію за схемою 4000 МО (40 мг) один раз на добу або у нижчих дозах. Ризик виникнення таких ускладнень є вищим при застосуванні післяопераційних постійних епідуральних катетерів, при одночасному застосуванні інших препаратів, які впливають на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні препарати, при проведенні травматичних або повторних епідуральних або спінальних процедур та у пацієнтів, в анамнезі яких є оперативні втручання на хребті або деформації хребта.

Для зниження потенційного ризику розвитку кровотеч, пов'язаних із одночасним застосуванням еноксапарину натрію та проведенням процедур епідуральної чи спінальної анестезії/аналгезії або спінальної пункції, слід брати до уваги фармакокінетичний профіль еноксапарину натрію (див. розділ «Фармакокінетика»). Встановлювати або видаляти епідуральний катетер або виконувати люмбальну пункцію найкраще тоді, коли антикоагулянтний ефект еноксапарину натрію є низьким, проте точний час досягнення достатньо низького антикоагулянтного ефекту у кожного окремого пацієнта невідомий. Слід додатково брати до уваги, що виведення еноксапарину натрію є більш тривалим у пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо лікар прийме рішення застосовувати антикоагулянтну терапію при проведенні епідуральної чи спінальної анестезії/аналгезії або люмбальної пункції, необхідне ретельне спостереження з метою виявлення будь-яких симптомів неврологічних розладів, таких як біль по серединній лінії спини, сенсорні та моторні розлади (відчуття оніміння або слабкості у нижніх кінцівках), порушення функції кишечника та/або сечового міхура. Слід проінструктувати пацієнтів про необхідність негайно повідомляти лікаря про виникнення будь-яких із зазначених вище симптомів. Якщо підозрюється утворення спінальної гематоми, потрібно негайно розпочати належні заходи із діагностики та лікування, в тому числі розглянути питання щодо проведення декомпресії спинного мозку, навіть якщо таке лікування може не запобігти несприятливим неврологічним наслідкам.

Некроз шкіри / шкірний васкуліт. Повідомлялося про випадки розвитку некрозу шкіри та шкірного васкуліту на фоні застосування низькомолекулярних гепаринів; у таких випадках необхідно негайно відмінити препарат.

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Повідомлялося про випадки виникнення гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (ГГЕП).

Процедури черезшкірної коронарної реваскуляризації. Для зведення до мінімуму ризику кровотечі після інструментальних процедур на судинах у рамках лікування нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) і гострого інфаркту

міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) необхідно чітко дотримуватися рекомендованих інтервалів між введенням доз еноксапарину натрію. Важливо досягти гемостазу у місці пункції після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). У разі використання пристрою для закриття місця пункції судини інтродьюсер можна видалити одразу ж після процедури. Якщо використовується метод ручного притискання судини, інтродьюсер має бути видалений через 6 годин після останньої в/в або п/ш ін'єкції еноксапарину натрію. Якщо лікування еноксапарином натрію має бути продовжене, наступну заплановану дозу слід ввести не раніше ніж через 6-8 годин після видалення інтродьюсера. За місцем встановлення катетера слід спостерігати для своєчасного виявлення ознак кровотечі або утворення гематоми.

Гострий інфекційний ендокардит. Застосування гепарину пацієнтам з гострим інфекційним ендокардитом, як правило, не рекомендується з огляду на ризик церебральних крововиливів. Якщо таке застосування розцінено як абсолютно необхідне, рішення слід приймати лише після ретельної індивідуальної оцінки співвідношення користі/ризиків.

Механічні штучні клапани серця. Застосування еноксапарину натрію з метою тромбопрофілактики у пацієнтів з механічними штучними клапанами серця належним чином не вивчено. Повідомлялося про окремі випадки тромбозу штучних клапанів серця у пацієнтів з механічними штучними клапанами серця, які отримували еноксапарин натрію з метою тромбопрофілактики. Наявність факторів, які можуть обумовлювати додатковий ризик, в тому числі основне захворювання та недостатні клінічні дані, обмежують оцінку таких випадків. Деякі з таких випадків спостерігалися у вагітних жінок, у яких тромбоз призводив до смерті матері і плода.

Вагітні жінки з механічними штучними клапанами серця. Застосування еноксапарину натрію з метою тромбопрофілактики у вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця належним чином не вивчено. У клінічному дослідженні, в якому вагітні жінки з механічними штучними клапанами серця отримували еноксапарин натрію (100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу) з метою зменшення ризику тромбоемболій, у 2 з 8 жінок утворилися згустки крові, які призвели до блокування клапану та до смерті матері і плода. У післяреєстраційний період надходили окремі повідомлення про тромбоз клапанів у вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця, які отримували еноксапарин натрію з метою тромбопрофілактики. У вагітних жінок з механічними штучними клапанами серця можливий підвищений ризик тромбоемболій.

Пацієнти літнього віку. При застосуванні препарату у профілактичному діапазоні доз у пацієнтів літнього віку не спостерігалось зростання схильності до кровотеч. У пацієнтів літнього віку (особливо пацієнтів віком від 80 років) підвищується ризик геморагічних ускладнень при застосуванні препарату у терапевтичних дозах. Для пацієнтів віком понад 75 років, які отримують лікування препаратом з приводу інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), рекомендується ретельний клінічний моніторинг і може бути доцільним зниження дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок. У пацієнтів з порушенням функції нирок спостерігається збільшення експозиції еноксапарину натрію, що підвищує ризик виникнення кровотечі. Для таких пацієнтів рекомендований ретельний клінічний моніторинг, а також може бути доцільним біологічний моніторинг шляхом визначення анти-Ха активності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Еноксапарин натрію не рекомендований до застосування пацієнтам з термінальною стадією захворювання нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) з огляду на відсутність належних даних

щодо цієї популяції, за винятком профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв), з огляду на суттєве зростання експозиції еноксапарину натрію, рекомендується коригування дози препарату як при терапевтичному, так і при профілактичному застосуванні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легкого (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) ступеня тяжкості коригування дози не рекомендується.

Порушення функції печінки. Еноксапарин натрію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки через підвищення ризику кровотеч. Коригування дози за результатами моніторингу рівнів анти-Ха активності є ненадійним для пацієнтів з цирозом печінки і не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Низька маса тіла. У жінок з низькою масою тіла (< 45 кг) та у чоловіків з низькою масою тіла (< 57 кг) спостерігалось збільшення експозиції еноксапарину натрію, який застосовувався у профілактичних дозах (без поправки на масу тіла), що підвищує ризик кровотеч. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується ретельний клінічний моніторинг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з ожирінням. У пацієнтів з ожирінням відмічається підвищений ризик виникнення тромбоемболій. Безпека та ефективність застосування профілактичних доз препарату пацієнтам з ожирінням (ІМТ (індекс маси тіла) > 30 кг/м<sup>2</sup>) не вивчені у достатній мірі, і наразі немає єдиної думки щодо доцільності коригування дози для цієї категорії пацієнтів. За цими пацієнтами необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо можливих симптомів тромбоемболій.

Гіперкаліємія. Гепарини можуть пригнічувати секрецію альдостерону у надниркових залозах, що призводить до гіперкаліємії (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, вже наявним метаболічним ацидозом та у пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що здатні підвищувати рівні калію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно періодично контролювати вміст калію в плазмі крові, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком.

Відстежуваність. Низькомолекулярні гепарини є біологічними лікарськими засобами. З метою покращення їх відстежуваності рекомендується, щоб медичні працівники записували торгову назву та номер серії введеного препарату у документацію пацієнта.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність.

Відсутні докази того, що еноксапарин проникає через плацентарний бар'єр у людей під час другого та третього триместрів вагітності. Інформація стосовно першого триместру наразі відсутня.

Під час досліджень на тваринах жодних ознак фетотоксичності або тератогенності препарату виявлено не було (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Дані експериментів на тваринах,

показали, що проникнення еноксапарину через плаценту є мінімальним.

Еноксапарин натрію слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні.

За вагітними жінками, які отримують еноксапарин натрію, необхідно ретельно спостерігати щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. В цілому наявні дані вказують на відсутність будь-яких доказів підвищеного ризику кровотеч, тромбоцитопенії або остеопорозу у таких пацієнток у порівнянні з цим ризиком у невагітних жінок, окрім ризику, який спостерігається у вагітних зі штучними клапанами серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо планується епідуральна анестезія, рекомендується перед її виконанням відмінити лікування еноксапарином натрію (див. розділ «Особливості застосування»).

### Годування груддю.

Невідомо, чи екскретується еноксапарин у грудне молоко у людини. У щурів в період лактації проникнення еноксапарину або його метаболітів у молоко є дуже низьким.

Всмоктування еноксапарину натрію при пероральному прийомі є мало ймовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю.

Фертильність. Клінічні дані щодо впливу еноксапарину натрію на фертильність наразі відсутні. Дослідження на тваринах не продемонстрували ніякого впливу препарату на фертильність.

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

Вплив еноксапарину натрію на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

### **Спосіб застосування та дози.**

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

Рекомендований для застосування дорослим.

Препарат не слід вводити внутрішньом'язово.

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

### Дозування.

Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком.



Індивідуальний тромбоемболічний ризик у пацієнтів може бути оцінений за допомогою валідованої моделі (шкали) стратифікації ризиків.

- Пацієнтам з помірним ризиком тромбоемболічних подій рекомендована доза еноксапарину натрію становить 2000 МО (20 мг) один раз на добу, яку вводять шляхом підшкірної (п/ш) ін'єкції. Було показано, що передопераційне початкове введення (за 2 години до оперативного втручання) еноксапарину натрію у дозі 2000 МО (20 мг) є ефективним та безпечним при оперативних втручаннях з помірним ризиком.

У пацієнтів групи помірної ризику профілактичне лікування еноксапарином натрію слід продовжувати протягом періоду тривалістю щонайменше 7-10 днів, незалежно від стану відновлення (наприклад рухливості). Профілактику потрібно продовжувати доти, доки у пацієнта більше не буде відмічатися суттєво знижена рухливість.

- Пацієнтам з високим ризиком тромбоемболічних подій рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу, яку бажано вводити за 12 годин до оперативного втручання шляхом підшкірної (п/ш) ін'єкції. Якщо є потреба у початку профілактичного застосування еноксапарину натрію за більш ніж 12 годин до оперативного втручання (наприклад, пацієнт високого ризику, який очікує на відстрочене ортопедичне хірургічне втручання), останню ін'єкцію слід застосовувати не пізніше ніж за 12 годин до оперативного втручання і відновити профілактичне застосування через 12 годин після оперативного втручання.

- Для пацієнтів, які підлягають великому ортопедичному хірургічному втручання, рекомендується тривала тромбопрофілактика – до 5 тижнів.

- Для пацієнтів з високим ризиком венозних тромбоемболій (ВТЕ), яким виконують оперативні втручання на органах черевної порожнини або таза з приводу онкологічних захворювань, рекомендується тривала тромбопрофілактика – до 4 тижнів.

#### Профілактика венозних тромбоемболій у терапевтичних пацієнтів.

Рекомендована доза еноксапарину натрію становить 4000 МО (40 мг) один раз на добу, яку вводять шляхом п/ш ін'єкції.

Профілактичне лікування еноксапарином натрію необхідно здійснювати протягом періоду тривалістю щонайменше 6-14 днів, залежно від стану відновлення (наприклад рухливості). Користь такого лікування протягом періоду тривалістю більше 14 днів наразі не визначена.

#### Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

Еноксапарин натрію необхідно вводити п/ш у вигляді ін'єкції 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу або у вигляді ін'єкцій 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу.

Схему дозування обирає лікар з огляду на результати індивідуальної оцінки, яка має включати оцінку ризику тромбоемболічних ускладнень та ризику геморагічних ускладнень. Схему дозування по 150 МО/кг (1,5 мг/кг) один раз на добу слід призначати пацієнтам без ускладнень з низьким ризиком рецидиву ВТЕ. Схему дозування по 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу слід призначати усім іншим пацієнтам, таким як пацієнти з ожирінням, симптомною ТЕЛА, онкологічними захворюваннями, рецидивними ВТЕ або тромбозом проксимальних вен (клубової вени).

Еноксапарин натрію застосовують в середньому протягом 10 днів. За необхідності слід розпочати прийом пероральних антикоагулянтів (див. «Перехід із еноксапарину натрію на пероральні антикоагулянти і навпаки» у кінці цього розділу).

Профілактика утворення тромбів під час гемодіалізу.

Рекомендована доза еноксапарину натрію становить 100 МО/кг (1 мг/кг). Пацієнтам з високим ризиком геморагічних ускладнень дозу слід знизити до 50 МО/кг (0,5 мг/кг) при наявності подвійного судинного доступу або до 75 МО/кг (0,75 мг/кг) при наявності єдиного судинного доступу.

Під час гемодіалізу еноксапарин натрію слід вводити в артеріальну частину контуру на початку сеансу діалізу. Цієї дози, як правило, вистачає для проведення діалізу впродовж 4 годин. Однак при виникненні фібринових кілець, наприклад коли сеанс триває довше, ніж звичайно, можна ввести додаткову дозу від 50 МО до 100 МО/кг (від 0,5 до 1 мг/кг).

Даних щодо застосування еноксапарину натрію пацієнтам для профілактики або лікування та під час сеансів гемодіалізу немає.

Гострий коронарний синдром: лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) і гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI).

- Для лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI рекомендована доза еноксапарину натрію становить 100 МО/кг (1 мг/кг), яку вводять кожні 12 годин шляхом підшкірної ін'єкції та призначають у комбінації з антитромбоцитарною терапією. Лікування слід застосовувати протягом принаймні 2 днів та продовжувати до клінічної стабілізації пацієнта. Звичайна тривалість лікування становить від 2 до 8 днів.

- Для усіх пацієнтів, які не мають ускладнень, рекомендується застосування ацетилсаліцилової кислоти перорально у початковій навантажувальній дозі 150-300 мг (пацієнти, які ще не отримували ацетилсаліцилову кислоту) та підтримувальній дозі 75-325 мг/добу довгостроково незалежно від стратегії лікування.

- Для лікування гострого STEMI рекомендована доза еноксапарину натрію – однократне внутрішньовенне (в/в) введення болюсно 3000 МО (30 мг) плюс доза 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш з наступним введенням препарату у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) п/ш кожні 12 годин (максимум 10000 МО (100 мг) для кожної з перших двох доз, що вводяться п/ш). Слід одночасно призначати відповідну антитромбоцитарну терапію, наприклад ацетилсаліцилову кислоту перорально (75-325 мг один раз на добу), за відсутності протипоказань. Рекомендована тривалість лікування становить 8 днів або до виписки пацієнта зі стаціонару, залежно від того, що відбудеться раніше. При застосуванні разом із тромболітичною терапією (фібринспецифічною або нефібринспецифічною) еноксапарин натрію слід вводити у проміжку від 15 хвилин до початку фібринолітичної терапії та 30 хвилин після початку фібринолітичної терапії.

- Особливості дозування препарату пацієнтам віком  $\geq 75$  років наводяться нижче («Пацієнти літнього віку»).

- Пацієнтам, яким виконують ЧКВ, у разі введення останньої дози еноксапарину натрію п/ш менш ніж за 8 годин до роздування балона додаткові дози препарату більше не потрібні. Якщо останнє п/ш введення препарату було більш ніж за 8 годин до роздування балона, необхідно

ввести в/в болюсно 30 МО/кг (0,3 мг/кг) еноксапарину натрію.

Пацієнти дитячого віку. Безпека та ефективність застосування еноксапарину натрію педіатричним пацієнтам наразі не встановлені.

Пацієнти літнього віку. При усіх показаннях, окрім інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), пацієнтам літнього віку зниження дози не потрібне, за винятком випадків порушення функції нирок (див. нижче «Порушення функції нирок» і розділ «Особливості застосування»).

Для лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) пацієнтам літнього віку ( $\geq 75$  років) не можна вводити початковий в/в болюс препарату. Застосування препарату починають з дози 75 МО/кг (0,75 мг/кг) п/ш кожні 12 годин (максимум 7500 МО (75 мг) для кожної з перших двох п/ш доз, з подальшим застосуванням препарату в дозі 75 МО/кг (0,75 мг/кг) п/ш для решти доз). Особливості дозування препарату для літніх пацієнтів з порушенням функцій нирок див. нижче у підрозділі «Порушення функції нирок» та розділі «Особливості застосування».

Порушення функції печінки. Наразі доступні лише обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»), тому щодо цієї категорії пацієнтів слід дотримуватися обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Тяжке порушення функції нирок. Еноксапарин натрію не рекомендований до застосування пацієнтам з термінальною стадією захворювання нирок (кліренс креатиніну  $< 15$  мл/хв) з огляду на відсутність належних даних щодо цієї популяції, за винятком профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

Таблиця 4.

Дозування для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок

(кліренс креатиніну 15-30 мл/хв)

| Показання                                                   | Схема дозування                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень           | 2000 МО (20 мг) п/ш один раз на добу                                                                                            |
| Лікування ТГВ та ТЕЛА                                       | 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу                                                                              |
| Лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI                | 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш один раз на добу                                                                              |
| Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком до 75 років)    | 1 x 3000 МО (30 мг) в/в болюсно плюс 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і далі 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години |
| Лікування гострого STEMI (у пацієнтів віком понад 75 років) | Без початкового в/в болюсу 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш і далі 100 МО/кг (1 мг/кг) маси тіла п/ш кожні 24 години           |

Рекомендована корекція дози не стосується застосування препарату для гемодіалізу.

- Порушення функції нирок помірного та легкого ступеня тяжкості. Хоча для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) та легкого (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) ступеня тяжкості коригування дози не рекомендується, за станом таких пацієнтів потребує ретельного клінічного спостереження.

Спосіб застосування. Лікарський засіб Еноксапарин-Фармекс не можна вводити внутрішньом'язово.

Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій.

- Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням.

- Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру.

#### Техніка виконання п/ш ін'єкції.

Введення препарату бажано здійснювати у положенні пацієнта лежачи. Еноксапарин натрію вводиться шляхом глибокої п/ш ін'єкції.

При використанні багатодозових флаконів рекомендується застосовувати шприци, які дозволяють набрати з флакона необхідну кількість препарату, показану для введення, з розрахунку на масу тіла пацієнта. Будь ласка, майте на увазі, що у деяких випадках неможливо отримати точну дозу через характер градування на шприці і тоді необхідно округлити величину об'єму до найближчого показника градування.

Вводити препарат необхідно поперемінно у ліву та праву передньобічні або задньобічні стінки живота.

Голку необхідно вводити на повну довжину вертикально у складку шкіри, яка м'яко утримується між великим та вказівним пальцями. Складку шкіри потрібно утримувати, поки ін'єкція не буде завершена. Не слід розтирати місце ін'єкції після введення препарату.

Якщо пацієнт вводить препарат собі самостійно, йому слід дотримуватися інструкції для медичного застосування даного лікарського засобу.

В/в (болюсна) ін'єкція [лише при застосуванні препарату за показанням гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI)].

Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції, з подальшим негайним п/ш введенням.

Для в/в ін'єкції можна використовувати або багатодозовий флакон, або попередньо наповнений шприц.

Еноксапарин натрію слід вводити через систему для в/в інфузій. Його не можна змішувати або

призначати одночасно з іншими лікарськими засобами. Для уникнення можливого змішування еноксапарину натрію з іншими лікарськими засобами обраний в/в доступ необхідно промити достатньою кількістю фізіологічного розчину хлориду натрію або глюкози до введення в/в болюсу еноксапарину натрію та після нього, щоб очистити порт введення від лікарських засобів. Еноксапарин натрію можна безпечно вводити з фізіологічним розчином хлориду натрію (0,9 %) або з 5 % розчином глюкози.

Початковий болюс 3000 МО (30 мг). Для введення початкового болюсу 3000 МО (30 мг) за допомогою градуйованого попередньо наповненого шприца необхідно видалити зі шприца надлишковий об'єм так, щоб у шприці залишилося лише 3000 МО (30 мг). Після цього дозу 3000 МО (30 мг) можна безпосередньо вводити в/в.

Додатковий болюс при ЧКВ у разі, коли останнє п/ш введення препарату виконували більш ніж за 8 годин до роздування балона. Для пацієнтів, яким виконують ЧКВ, необхідне введення додаткового в/в болюсу 30 МО/кг (0,3 мг/кг), якщо останнє п/ш введення препарату виконували більш ніж за 8 годин до роздування балона.

Щоб забезпечити точність введення такого невеликого об'єму, рекомендується розвести препарат до концентрації 300 МО/мл (3 мг/мл).

Набрати необхідний об'єм розведеного розчину у шприц для введення в систему для в/в інфузій.

Після виконання розведення об'єм для введення можна розрахувати за допомогою такої формули: [Об'єм розведеного розчину (мл) = маса тіла пацієнта (кг) x 0,1] або використовуючи таблицю 5. Рекомендується виконувати розведення безпосередньо перед застосуванням препарату.

Таблиця 5.

Об'єм, який має бути введений через систему для в/в інфузій після розведення препарату до концентрації 300 МО (3 мг)/мл.

| Маса тіла | Необхідна доза 30 МО/кг (0,3 мг/кг) | Об'єм, який має бути введений після розведення препарату до кінцевої концентрації 300 МО (3 мг)/мл |      |
|-----------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|           |                                     | мг                                                                                                 | мл   |
| 45        | 1350                                | 13,5                                                                                               | 4,5  |
| 50        | 1500                                | 15                                                                                                 | 5    |
| 55        | 1650                                | 16,5                                                                                               | 5,5  |
| 60        | 1800                                | 18                                                                                                 | 6    |
| 65        | 1950                                | 19,5                                                                                               | 6,5  |
| 70        | 2100                                | 21                                                                                                 | 7    |
| 75        | 2250                                | 22,5                                                                                               | 7,5  |
| 80        | 2400                                | 24                                                                                                 | 8    |
| 85        | 2550                                | 25,5                                                                                               | 8,5  |
| 90        | 2700                                | 27                                                                                                 | 9    |
| 95        | 2850                                | 28,5                                                                                               | 9,5  |
| 100       | 3000                                | 30                                                                                                 | 10   |
| 105       | 3150                                | 31,5                                                                                               | 10,5 |

|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| 110 | 3300 | 33   | 11   |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36   | 12   |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39   | 13   |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42   | 14   |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45   | 15   |

Введення в артеріальну частину діалізного контуру. Препарат вводять в артеріальну лінію діалізного контуру з метою профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

#### Перехід із еноксапарину натрію на пероральні антикоагулянти.

*Перехід із еноксапарину натрію на антагоністи вітаміну К (АВК).* Слід посилити клінічний моніторинг та контроль лабораторних показників [протромбіновий час, виражений через міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)] для моніторингу ефекту АВК.

Оскільки існує певний проміжок часу, поки АВК досягне максимуму свого ефекту, слід продовжувати введення еноксапарину натрію у постійній дозі стільки, скільки потрібно для підтримання МНВ у цільовому терапевтичному діапазоні для відповідного показання за результатами двох послідовних аналізів.

Пацієнтам, які отримують на даний час АВК, АВК потрібно відмінити і першу дозу еноксапарину натрію вводити тоді, коли МНВ зменшиться до рівня нижче терапевтичного діапазону.

#### *Перехід із еноксапарину натрію на прямі пероральні антикоагулянти (ППОА) і навпаки.*

Пацієнтам, які отримують на даний час еноксапарин натрію, еноксапарин натрію потрібно відмінити і розпочати застосування ППОА за 0-2 години (залежить від інструкції для медичного застосування кожного ППОА) до того часу, коли потрібно вводити наступну заплановану дозу еноксапарину натрію.

Пацієнтам, які отримують на даний час ППОА, першу дозу еноксапарину натрію потрібно вводити тоді, коли потрібно було вводити наступну дозу ППОА.

#### *Застосування препарату при спінальній/епідуральній анестезії або при люмбальній пункції.*

Якщо лікар прийме рішення про необхідність застосування антикоагулянтів при спінальній/епідуральній анестезії або при люмбальній пункції, рекомендується здійснювати ретельне неврологічне спостереження з огляду на ризик розвитку нейроаксальної гематоми (див. розділ «Особливості застосування»).

*Застосування профілактичних доз.* Необхідно витримати інтервал без проведення пункцій тривалістю принаймні 12 годин між останньою ін'єкцією еноксапарину натрію у профілактичній дозі та введенням голки або катетера.

При виконанні процедури з пролонгованим доступом необхідно витримати аналогічний

інтервал тривалістю принаймні 12 годин до моменту видалення катетера.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід зважити доцільність подвоєння часу до виконання пункції/встановлення або видалення катетера до принаймні 24 годин.

Початкове введення еноксапарину натрію 2000 МО (20 мг) за дві години до оперативного втручання не застосовується при проведенні нейроаксіальної анестезії.

*Застосування лікувальних доз.* Необхідно витримати інтервал без проведення пункцій тривалістю принаймні 24 години між останньою ін'єкцією еноксапарину натрію у лікувальній дозі та введенням голки або катетера (див. також розділ «Протипоказання»).

При виконанні процедури з пролонгованим доступом необхідно витримати аналогічний інтервал тривалістю принаймні 24 години до моменту видалення катетера.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв слід зважити доцільність подвоєння часу до виконання пункції/встановлення або видалення катетера до принаймні 48 годин.

Пацієнти, які отримують препарат за схемою з введенням двічі на добу (тобто 75 МО/кг (0,75 мг/кг) двічі на добу або 100 МО/кг (1 мг/кг) двічі на добу), повинні пропустити другу дозу еноксапарину натрію, щоб забезпечити достатній проміжок часу до встановлення або видалення катетера.

У цих часових точках все ще виявляються анти-Ха рівні препарату, і дотримання цих інтервалів часу не гарантує, що вони можуть запобігти розвитку нейроаксіальної гематоми.

Отже, не слід застосовувати еноксапарин натрію протягом принаймні 4 годин після спінальної/епідуральної пункції та після видалення катетера. Інтервал часу слід визначати за результатами оцінки співвідношення користі/ризiku, яка має враховувати як ризик тромбозу, так і ризик кровотечі при цій процедурі з огляду на фактори ризику, наявні у цього пацієнта.

*Діти.*

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

Лікарський засіб містить бензиловий спирт і його не слід застосовувати новонародженим та недоношеним новонародженим (див. розділ «Протипоказання»).

## ***Передозування.***

Симптоми. Ненавмисне передозування еноксапарину натрію внаслідок в/в, екстракорпорального або п/ш введення може призводити до геморагічних ускладнень. Після перорального прийому навіть досить високих доз всмоктування еноксапарину натрію є малоімовірним.

Лікування. Антикоагулянтні ефекти препарату можуть бути значною мірою нейтралізовані повільним в/в введенням протаміну. Доза протаміну залежить від введеної дози еноксапарину натрію:

- 1 мг протаміну нейтралізує антикоагулянтний ефект 100 МО (1 мг) еноксапарину натрію, якщо еноксапарин натрію був введений у межах попередніх 8 годин.

- Можна використовувати інфузійне введення протаміну у дозі 0,5 мг на кожні 100 МО (1 мг) еноксапарину натрію, якщо еноксапарин натрію був введений за більш ніж 8 годин до застосування протаміну або якщо було визначено необхідність призначення другої дози протаміну.

- Через 12 годин після введення еноксапарину натрію застосування протаміну може бути не потрібним.

Проте навіть при застосуванні високих доз протаміну анти-Ха активність еноксапарину натрію ніколи не нейтралізується повною мірою (максимум приблизно на 60 %) (див. інструкції для медичного застосування протамінових солей).

### ***Побічні реакції.***

Частота визначалася таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). В межах кожної групи за системами органів побічні реакції представлено в порядку зменшення ступеня їхньої серйозності.

#### *Розлади з боку крові та лімфатичної системи.*

Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз.

Рідко: еозинофілія.

Рідко: випадки імуноалергічної тромбоцитопенії з тромбозом; у деяких з цих випадків тромбоз був ускладнений інфарктом органів або ішемією кінцівок (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Розлади з боку імунної системи.*

Часто: алергічна реакція.

Рідко: анафілактичні/анафілактоїдні реакції, в тому числі шок.

#### *Розлади з боку нервової системи.*

Часто: головний біль.

#### *Розлади з боку судин.*

Рідко: спінальна гематома (або нейроаксіальна гематома). Ці реакції призводили до неврологічних розладів різного ступеня тяжкості, в тому числі до тривалого або необоротного паралічу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Гепатобіліарні розлади.*

Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми).



Нечасто: гепатоцелюлярне ураження печінки.

Рідко: холестатичне ураження печінки.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Часто: кропив'янка, свербіння, еритема.

Нечасто: бульозний дерматит.

Рідко: алопеція, шкірний васкуліт, некроз шкіри, який виникає, як правило, у місці ін'єкції (цим явищам зазвичай передують пурпура або еритематозні бляшки, інфільтровані та болісні). Вузлики у місці ін'єкції (запальні вузлики, які являли собою некістозні «кишені» еноксапарину). Вони розсмоктуються через кілька днів та не вимагають відміни лікарського засобу.

Частота невідома: гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).

*Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток.*

Рідко: остеопороз після тривалої терапії (протягом більш ніж 3 місяців).

*Загальні розлади та реакції в місці введення препарату.*

Часто: гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції).

Нечасто: місцеве подразнення, некроз шкіри у місці ін'єкції.

*Зміни за результатами обстежень.*

Рідко: гіперкаліємія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Опис окремих небажаних реакцій.

**Геморагічні явища.** Були зареєстровані випадки значних геморагічних ускладнень, деякі з них були летальними. У хірургічних пацієнтів геморагічні ускладнення розцінювалися як серйозні у таких випадках: якщо геморагічне ускладнення обумовлювало значуще клінічне явище або якщо воно супроводжувалося зниженням рівня гемоглобіну  $\geq 2$  г/дл чи вимагало переливання 2 або більше стандартних одиниць препаратів крові. Ретроперитонеальні та внутрішньочерепні крововиливи завжди розцінювалися як серйозні.

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, можуть виникати геморагічні явища при наявності супутніх факторів ризику, таких як: органічні ураження, при яких існує імовірність виникнення кровотечі, інвазивні процедури або супутнє застосування лікарських засобів, що впливають на гемостаз (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

| Система органів            | Профілактика у хірургічних пацієнтів                                    | Профілактика у терапевтичних пацієнтів | Лікування у пацієнтів з ТГВ з ТЕЛА або без неї                                                            | Лікування у пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда (ІМ) без зубця Q | Лікування у пацієнтів з гострим STEMI                                                                |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кров та лімфатична система | Дуже часто: геморагічні явища*<br>Рідко: ретроперитонеальний крововилив | Часто: геморагічні явища*              | Дуже часто: геморагічні явища*<br>Нечасто: внутрішньо-черепний крововилив, ретроперитонеальний крововилив | Часто: геморагічні явища*<br>Рідко: ретроперитонеальний крововилив                       | Часто: геморагічні явища*<br>Нечасто: внутрішньо-черепний крововилив, ретроперитонеальний крововилив |

\* Такі як гематома, екхімоз (окрім того, який спостерігається у місці ін'єкції), гематома рани, гематурія, носова кровотеча і шлунково-кишкова кровотеча.

### Тромбоцитопенія та тромбоцитоз.

Таблиця 7.

| Система органів            | Профілактика у хірургічних пацієнтів                | Профілактика у терапевтичних пацієнтів | Лікування у пацієнтів з ТГВ з ТЕЛА або без неї      | Лікування у пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ без зубця Q | Лікування у пацієнтів з гострим STEMI                                                 |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Кров та лімфатична система | Дуже часто: тромбоцитоз**<br>Часто: тромбоцитопенія | Нечасто: тромбоцитопенія               | Дуже часто: тромбоцитоз**<br>Часто: тромбоцитопенія | Нечасто: тромбоцитопенія                                            | Часто: тромбоцитоз**<br>тромбоцитопенія<br>Дуже рідко: імуноалергічна тромбоцитопенія |

\*\* Збільшення вмісту тромбоцитів > 400 Г/л.

Пацієнти дитячого віку. Безпека та ефективність застосування еноксапарину натрію дітям на сьогодні не вивчені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після відкриття флакона – не більше 28 днів.

### Умови зберігання.

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

Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Підшкірна ін'єкція. Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

Внутрішньовенна (болюсна) ін'єкція (виключно для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST). Еноксапарин натрію можна безпечно вводити з фізіологічним розчином хлориду натрію (0,9 %) або з 5 % розчином глюкози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Упаковка.**

По 3 мл в багатодозовому флаконі, по 1 багатодозовому флакону в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

Про всі випадки побічних реакцій необхідно інформувати виробника:

ТОВ «Фармекс Груп», Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100, тел.: 38(044)391-19-19, факс: 38(044)391-19-18, або через форму на сайті: <http://www.pharmex.com.ua/kontakty/forma-137-o/>