ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФРАКСИПАРИН®

(FRAXIPARINE™)

Склад:

діюча речовина: надропарин кальцію;

1 мл розчину містить 9500 МО анти-Ха надропарину кальцію;

1 попередньо заповнений шприц (0,6 мл) містить 5700 МО анти-Ха надропарину кальцію;

1 попередньо заповнений шприц (0,8 мл) містить 7600 МО анти-Ха надропарину кальцію;

допоміжні речовини: розчин кальцію гідроксиду (або кислота хлористоводнева розведена), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесціюючий, безбарвний або світло-жовтий розчин – під час випуску;

– прозорий або злегка опалесціюючий, безбарвний або світло-жовтий або злегка коричневий або злегка темно-жовтий розчин - наприкінці терміну придатності.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТХ В01А В06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Надропарин – низькомолекулярний гепарин (НМГ), у якого антитромботична активність та антикоагулянтна активність стандартних гепаринів не пов'язані між собою. Йому властива більш висока анти-Ха-активність, ніж анти-IIа чи антитромбінова активність. Співвідношення рівнів цих типів активності для надропарину становить 2,5−4.

Фармакодинамічні ефекти

У профілактичних дозах надропарин не чинить значної дії на активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). У терапевтичних дозах та в період максимальної активності надропарину АЧТЧ може зрости в 1,4 раза порівняно із початковим значенням. Таке підвищення відображає залишковий антитромботичний ефект надропарину.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості визначаються виміром анти-Ха-факторної активності плазми крові.

Біодоступність

Після підшкірної ін’єкції відбувається швидке і майже 100 % всмоктування надропарину; максимальний рівень активності у плазмі крові досягається через 3−4 години у разі застосування надропарину 2 рази на добу. Якщо надропарин застосовують 1 раз на добу, цей пік спостерігається через 4−6 годин після ін’єкції.

Метаболізм

Метаболізм переважно відбувається у печінці (десульфатування, деполімеризація).

Розподіл

Після підшкірного введення період напіввиведення анти-Ха-активності НМГ довший, ніж у нефракціонованих гепаринів, і становить 3−4 години.

При застосуванні низькомолекулярних гепаринів анти-IIа-активність знижується у плазмі крові швидше, ніж анти-Ха-активність.

Виведення

Надропарин переважно виводиться нирками у незміненому або малозміненому вигляді.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Оскільки фізіологічна функція нирок з віком знижується, виведення препарату сповільнюється. Це не вимагає корекції дози або зміни частоти введення препарату, якщо лікарський засіб застосовують із профілактичною метою, поки функція нирок залишається у прийнятних межах, тобто порушена лише незначним чином.

Перед застосуванням НМГ пацієнтам літнього віку (понад 75 років) слід проводити систематичну оцінку функції нирок, використовуючи формулу Кокрофта (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

У фармакокінетичному дослідженні, в якому 5 пацієнтів із помірним порушенням функції нирок, 7 пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок та 7 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, отримували одну дозу надропарину внутрішньовенно, продемонстровано кореляцію між кліренсом надропарину і кліренсом креатиніну. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 36−43 мл/хв) середня площа під кривою «концентрація/час» (AUC) і період напіввиведення збільшувалися на 52 % і 39 % відповідно порівняно з такими у здорових добровольців. У цих пацієнтів середній плазмовий кліренс надропарину зменшувався до 63 % від норми. У цьому дослідженні спостерігалася широка індивідуальна варіабельність. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10−20 мл/хв) середні значення AUC і періоду напіввиведення збільшувалися на 95 % і 112 % відповідно порівняно з такими у здорових добровольців. Плазматичний кліренс у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю зменшувався на 50 % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Гемодіаліз

Низькомолекулярний гепарин вводять в артеріальну лінію петлі діалізу в дозах, достатніх для запобігання згортанню крові у петлі.

Між двома сеансами гемодіалізу у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 3−6 мл/хв), які перебували на гемодіалізі, середні AUC та період напіввиведення збільшувалися на 62 % та 65 % відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. Плазматичний кліренс у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які перебували на гемодіалізі, зменшувався на 67 % від такого у пацієнтів з нормальною функцією нирок (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

У разі передозування надходження надропарину у кровообіг може призвести до підвищення анти-Ха-активності, що пов’язане із кінцевою стадією ниркової недостатності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень, а саме:

– венозної тромбоемболічної хвороби при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим ризиком ускладнень;

– у пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою руховою активністю, які мають високий ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Профілактика згортання крові в контурі екстракорпорального кровообігу під час гемодіалізу (сеанси, що зазвичай тривають ≤ 4 годин).

Лікування тромбозу глибоких вен.

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до надропарину або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу, або до гепарину чи його похідних, включаючи інші низькомолекулярні гепарини.

Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу II, спричиненої нефракціонованим або низькомолекулярним гепарином, або будь-якої іншої тромбоцитопенії, зумовленої застосуванням надропарину (див. розділ «Особливості застосування»).

Ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотеч, пов’язаних із порушенням гемостазу, за винятком ДВС-синдрому (дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові), не спричиненого гепарином (див. розділ «Особливості застосування»).

Органічні ураження зі схильністю до кровоточивості (наприклад гостра виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки).

Геморагічний інсульт.

Гострий інфекційний ендокардит (за винятком деяких емболігенних кардіопатій).

Діабетична або геморагічна ретинопатія.

За відсутності даних при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв за формулою Кокрофта) для лікування терапевтичними дозами тромбозу глибоких вен, тромбоемболії, нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ, крім випадків застосування під час гемодіалізу.

Застосування епідуральних або спінальних анестетиків протипоказане під час лікування НМГ.

Надропарин у терапевтичних дозах не рекомендований у таких ситуаціях:

· обширний ішемічний інсульт у гострій фазі, із порушенням свідомості або без; у разі інсульту емболічного походження надропарин слід застосовувати не раніше ніж через 72 години після інсульту; ефективність НМГ у терапевтичних дозах на даний час не встановлена, незалежно від причини, тривалості та тяжкості інсульту;

· не рекомендується призначати лікарський засіб пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок. У разі необхідності застосування надропарину таким пацієнтам слід врахувати:

− якщо, на думку лікаря, зменшення дози надропарину є доцільним з огляду на індивідуальні фактори ризику виникнення кровотечі та тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв і < 50 мл/хв) дозу слід знизити на 25−33 % (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»);

− пацієнтам із легкими порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну ≥ 50 мл/хв) зменшувати дозу надропарину не потрібно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Також надропарин у терапевтичних дозах не рекомендований пацієнтам будь-якого віку у

комбінації із переліченими нижче лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

· ацетилсаліцилова кислота у дозах, що застосовуються для знеболювання, зниження температури та усунення запалення;

· нестероїдні протизапальні засоби (при системному введенні);

· декстран 40 (при парентеральному введенні).

Надропарин у профілактичних дозах не рекомендований у таких ситуаціях:

· тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну близько 30 мл/хв за формулою Кокрофта). Однак якщо, на думку лікаря, доцільно знизити дозу надропарину з огляду на індивідуальні фактори ризику виникнення кровотечі та тромбоемболічних ускладнень, дозу слід зменшити на 25−33 % (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»);

· внутрішньомозковий крововилив – протягом перших 24 годин.

Також надропарин у профілактичних дозах не рекомендується застосовувати пацієнтам віком понад 65 років у комбінації із такими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

· ацетилсаліцилова кислота у дозах, що застосовуються для знеболювання, зниження температури та усунення запалення;

· нестероїдні протизапальні засоби (при системному введенні);

· декстран 40 (при парентеральному введенні).

Надропарин у профілактичних дозах не рекомендований пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну < 30 мл/хв за формулою Кокрофта).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування певних лікарських засобів та класів препаратів підвищує ризик розвитку гіперкаліємії. До таких препаратів належать солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), циклоспорин і такролімус, триметоприм.

Розвиток гіперкаліємії може залежати від ряду супутніх факторів ризику.

Ризик розвитку гіперкаліємії зростає у разі комбінації надропарину із переліченими вище лікарськими засобами.

Комбінації, що не рекомендуються

Застосування НМГ у терапевтичних дозах пацієнтам віком до 65 років та застосування НМГ у будь-яких дозах пацієнтам віком понад 65 років з ацетилсаліциловою кислотою у дозах, які застосовують для знеболювання (а також з іншими саліцилатами), протизапальними

препаратами (НПЗЗ та глюкокортикоїдами для системного застосування) та антиагрегантами (абциксимабом, ацетилсаліциловою кислотою в дозах, які застосовують для антикоагуляції за кардіологічними та неврологічними показаннями, берапростом, клопідогрелем, ептифібатидом, ілопростом, тиклопідином, тирофібаном) не рекомендується.

Одночасне застосування надропарину із цими лікарськими засобами підвищує ризик виникнення кровотечі, оскільки саліцилати та НПЗЗ пригнічують активність тромбоцитів і негативно впливають на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки.

У такому разі слід застосовувати знеболювальні та жарознижувальні засоби, що не містять саліцилатів (наприклад парацетамол).

У клінічних дослідженнях для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q надропарин призначали одночасно з аспірином у дозах, що не перевищували 325 мг на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Якщо необхідне одночасне застосування надропарину та НПЗЗ, слід забезпечити ретельний клінічний моніторинг.

Декстран 40 (для парентерального застосування): одночасне застосування надропарину і декстрану 40 підвищує ризик кровотечі, оскільки декстран 40 пригнічує активність тромбоцитів.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю

Антикоагулянти для перорального застосування: слід з обережністю призначати надропарин пацієнтам, які одержують пероральні антикоагулянти, оскільки така комбінація призводить до взаємного потенціювання ефекту.

У разі заміни надропарину антикоагулянтом для перорального застосування потрібно забезпечити посилений клінічний моніторинг та продовжувати введення надропарину настільки довго, наскільки це необхідно для стабілізації міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) на цільовому значенні.

Комбінації, щодо яких є застереження

Одночасне застосування надропарину із лікарськими засобами, що впливають на гемостаз на різних рівнях, підвищує ризик виникнення кровотечі. Тому у разі одночасного застосування пацієнтам будь-якого віку профілактичних доз НМГ із пероральними антикоагулянтами, антиагрегантами (абциксимабом, НПЗЗ, ацетилсаліциловою кислотою в будь-яких дозах, клопідогрелем, ептифібатидом, ілопростом, тиклопідином, тирофібаном) та тромболітиками необхідний ретельний клінічний і лабораторний моніторинг.

Особливості застосування.

Перехресна реактивність

Існування перехресної реактивності між нефракціонованими гепаринами і НМГ добре задокументовано. Повідомляли про реакції відстроченої гіперчутливості у пацієнтів із перехресною реактивністю між нефракціонованими гепаринами й НМГ.

Перед початком лікування НМГ слід ретельно оцінити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до нефракціонованого гепарину.

Хоча концентрацію різних препаратів, що містять низькомолекулярні гепарини, виражають в міжнародних одиницях анти-Ха, їх ефективність не обмежується лише анти-Ха-активністю. Тому небезпечно замінювати один НМГ іншим НМГ або іншим типом синтетичних полісахаридів, застосовуючи один режим дозування, оскільки для кожного із цих лікарських засобів існує схема застосування, перевірена у ході спеціальних клінічних досліджень. Таким чином, слід приділяти особливу увагу конкретним інструкціям для застосування кожного лікарського засобу.

Ризик кровотечі

Необхідно дотримуватися рекомендованого режиму лікування (схеми дозування і тривалості терапії). В іншому випадку можуть виникати кровотечі, особливо у пацієнтів із факторами ризику (пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок тощо).

Зокрема, випадки тяжкої кровотечі під час застосування надропарину спостерігалися у таких групах пацієнтів:

- пацієнти літнього віку — особливо через погіршення функції нирок, пов’язане з віком;
- пацієнти із порушеннями функції нирок;
- пацієнти із масою тіла менше 40 кг;
- у разі перевищення рекомендованої тривалості лікування (10 днів);
- у разі недотримання рекомендованих умов лікування (особливо тривалості лікування і терапевтичних доз, розрахованих відповідно до маси тіла);
- у разі одночасного застосування із лікарськими засобами, що підвищують ризик кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі застосування надропарину пацієнтам літнього віку та/або пацієнтам із порушенням функції нирок, а також у разі перевищення рекомендованої тривалості лікування (10 днів) необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Для виявлення кумуляції препарату в деяких випадках можна використати анти-Ха-активність (див. нижче розділ «Моніторинг лабораторних показників»).

Ризик гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ)

Оскільки існує ризик появи гепариніндукованої тромбоцитопенії, під час усього курсу лікування Фраксипарином® слід контролювати кількість тромбоцитів.

Повідомлялося про поодинокі випадки тромбоцитопенії, інколи тяжкої, яка може супроводжуватися артеріальним або венозним тромбозом, що дуже важливо враховувати у таких ситуаціях: при тромбоцитопенії, при будь-якому значному зменшенні кількості тромбоцитів (від 30 % до 50 % порівняно з початковим рівнем або до рівня < 150000/мм^3 чи 150×10^9/л), при негативній динаміці тромбозу, з приводу якого призначено лікування, при появі тромбозу під час лікування (флебіту, легеневої емболії, гострої ішемії нижніх кінцівок, інфаркту міокарда або ішемічного інсульту), при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. У таких випадках необхідно враховувати можливість розвитку ГІТ та негайно перевірити рівень тромбоцитів. У разі появи цих явищ лікування Фраксипарином® слід припинити.

Застосування дітям

У зв’язку з недостатністю даних застосування НМГ дітям не рекомендовано.

Функція нирок

Надропарин переважно виводиться нирками, що обумовлює збільшення його експозиції у пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким пацієнтам загрожує підвищений ризик кровотечі, тому терапію надропарином слід здійснювати з обережністю.

Пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв і < 50 мл/хв лікар може призначити знижену дозу надропарину з огляду на індивідуальні фактори ризику виникнення кровотечі порівняно з ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень у конкретного пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Перед початком лікування НМГ необхідно оцінити функцію нирок, особливо у пацієнтів літнього віку (понад 75 років), розраховуючи кліренс креатиніну (КК) за формулою Кокрофта із використанням значення маси тіла пацієнта за даними останнього зважування:

для чоловіків: КК = (140 – вік) × маса тіла / (0,814 × концентрація креатиніну у крові); вік має бути виражений в роках, маса тіла – у кілограмах, концентрація креатиніну крові – в мкмоль/л.

Для жінок одержаний результат слід скоригувати, помноживши на 0,85. Для одержання концентрації креатиніну в мг/мл результат слід помножити на 8,8.

При тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну приблизно 30 мл/хв) застосування препарату в терапевтичних дозах протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Моніторинг лабораторних показників

Контроль рівня тромбоцитів у пацієнтів, які одержують НМГ і яким загрожує ризик розвитку гепариніндукованої тромбоцитопенії (або ГІТ II типу)

Для своєчасного виявлення ГІТ під час терапії моніторинг стану пацієнтів слід проводити таким чином:

· *Після хірургічного втручання або травми (протягом останніх 3 місяців):* при застосуванні надропарину з метою лікування або профілактики необхідний регулярний біологічний моніторинг, оскільки частота ГІТ у таких пацієнтів становить > 0,1 % і навіть > 1 %. Визначення кількості тромбоцитів слід робити:

- до початку терапії НМГ або у перші 24 години після початку терапії;

- 2 рази на тиждень протягом першого місяця терапії (період максимального ризику);

- 1 раз на тиждень впродовж усього періоду терапії у разі довготривалого лікування.

· *За відсутності хірургічного втручання або травми (протягом останніх 3 місяців):* при застосуванні надропарину з метою лікування або профілактики необхідний регулярний біологічний моніторинг (див. попередній розділ) у таких випадках:

- у разі наявності в анамнезі терапії нефракціонованим гепарином (НФГ) або НМГ в останні 6 місяців, оскільки частота ГІТ у таких пацієнтів становить > 0,1 % і навіть > 1 %;

- у разі основних захворювань через потенційну небезпеку ГІТ у таких пацієнтів.

В інших випадках через низьку частоту ГІТ (< 0,1 %) кількість тромбоцитів слід визначати:

- до початку терапії НМГ або у перші 24 години після початку терапії;

- у разі появи специфічних клінічних ознак ГІТ (артеріальної або венозної тромбоемболії, будь-яких болісних уражень шкіри в місці ін'єкції, будь-яких ознак алергії або анафілактоїдних реакцій під час терапії). Пацієнтів слід поінформувати про можливу появу таких клінічних ознак та про необхідність зв'язатися із лікарем у разі їх виникнення.

Слід запідозрити ГІТ, якщо кількість тромбоцитів знизилася до рівня < 150000/мм^3 (150×10^9/л) або на 30−50 % порівняно із вихідним значенням.

Пацієнтам із легкими порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну ≥ 50 мл/хв) знижувати дозу надропарину немає необхідності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вищезазначені ефекти мають імуноалергічну природу і звичайно виникають між 5-м і 21-м днем лікування (переважно на 10-й день лікування), але можуть виникнути значно раніше при наявності у хворого в анамнезі гепариніндукованої тромбоцитопенії. Також були повідомлення про окремі випадки ГІТ після 21-го дня терапії.

У разі наявності в анамнезі тромбоцитопенії (крім ГІТ типу II, див. розділ «Протипоказання»), що виникла при лікуванні гепарином (як стандартним, так і низькомолекулярним), лікування Фраксипарином® при необхідності призначати можна. У такому випадку потрібне ретельне клінічне спостереження та визначення кількості тромбоцитів щонайменше кожного дня. У разі появи тромбоцитопенії лікування Фраксипарином® слід припинити негайно.

У разі появи тромбоцитопенії при лікуванні гепарином (як стандартним, так і низькомолекулярним) слід розглянути можливість призначення антитромботичних препаратів іншого класу. Якщо такого препарату немає в наявності, можлива заміна на інший препарат групи низькомолекулярних гепаринів, якщо застосування гепарину є необхідним. У такому разі кількість тромбоцитів слід перевіряти не менше 1 разу на день і лікування припиняти якомога раніше, оскільки описано випадки продовження початкової тромбоцитопенії після заміни препарату (див. розділ «Протипоказання»).

Перед початком терапії необхідно встановити можливу наявність в анамнезі тромбоцитопенії при застосуванні гепаринів.

У всіх випадках ГІТ є невідкладним станом і вимагає втручання спеціалістів.

Будь-яке значуще зменшення кількості тромбоцитів (на 30−50 % від початкового значення) потребує негайної уваги, перш ніж показник досягне критичного рівня. У випадку зниження рівня тромбоцитів необхідно:

1) негайно визначити кількість тромбоцитів;

2) припинити терапію гепарином, якщо зниження рівня тромбоцитів підтвердилося та навіть прогресує, згідно з результатами дослідження, і відсутні інші очевидні його причини.

Зразок крові необхідно помістити у цитратну пробірку для проведення досліджень агрегації тромбоцитів *in vitro* та імунологічних аналізів. Однак у таких ситуаціях слід вжити невідкладних заходів до одержання результатів аналізу, оскільки ці дослідження агрегації

тромбоцитів *in vitro* та імунологічні тести виконують лише декілька спеціалізованих лабораторій і результати можуть бути одержані не раніше ніж через кілька годин. Проте такі аналізи необхідно зробити, щоб встановити точний діагноз, оскільки продовження терапії гепарином пов’язане із високим ризиком тромбозу;

3) здійснити профілактику або лікування тромботичного ускладнення ГІТ.

Якщо необхідне подальше лікування антикоагулянтами, гепарин необхідно замінити антикоагулянтом іншого класу – данапароїдом натрію або лепірудином – у профілактичних або терапевтичних дозах залежно від ситуації.

У разі заміни гепарину антагоністом вітаміну К (АВК) останній слід призначати лише після нормалізації рівня тромбоцитів, в іншому випадку є ризик загострення тромботичного ефекту.

Заміна гепарину антагоністами вітаміну К

Потрібно забезпечити ретельний клінічній і лабораторний моніторинг (протромбіновий час за Квіком та міжнародне нормалізоване співвідношення) для контролю ефекту АВК.

Оскільки повний ефект АВК досягається через деякий проміжок часу, введення гепарину слід продовжувати в еквівалентній дозі настільки довго, наскільки це необхідно для забезпечення рівня МНС у цільовому діапазоні, визначеному при двох послідовних аналізах.

Контроль анти-Ха-активності

Більшість клінічних досліджень, що підтвердили ефективність НМГ, були проведені із застосуванням доз, розрахованих за масою тіла пацієнта, і без особливого лабораторного моніторингу, корисність такого методу контролю для оцінки ефективності НМГ не встановлена. Однак лабораторний моніторинг, що базується на визначенні анти-Ха-активності, може бути корисним для контролю ризику кровотечі у деяких клінічних ситуаціях, часто пов’язаних із ризиком передозування.

Ці ситуації включають застосування терапевтичних доз НМГ у таких випадках:

- порушення функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30−60 мл/хв за формулою Кокрофта): на відміну від нефракціонованого гепарину, НМГ переважно виводиться нирками, і порушення функції нирок може призвести до відносного передозування; тяжке порушення функції нирок є протипоказанням для застосування НМГ у терапевтичних дозах (див. розділ «Протипоказання»);

- недостатня або надмірна маса тіла (знижена маса чи навіть кахексія, ожиріння);

- кровотеча незрозумілої етіології.

Навпаки, лабораторний моніторинг не рекомендується при застосуванні профілактичних доз, якщо лікування НМГ відповідає встановленим рекомендаціям (особливо щодо тривалості терапії) та під час гемодіалізу.

Для виявлення можливої кумуляції препарату після багаторазового застосування рекомендується використовувати зразки крові, одержані в періоди максимальної активності лікарського засобу (згідно з наявними даними), тобто:

- приблизно через 4 години після 3-го введення, якщо препарат вводять у вигляді підшкірних

ін’єкцій 2 рази на добу;

- приблизно через 4 години після 2-го введення, якщо препарат вводять у вигляді підшкірної ін’єкції 1 раз на добу.

Залежно від результатів попередніх аналізів слід розглянути питання про повторне визначення рівня анти-Ха-активності (наприклад кожні 2 або 3 доби) та корекції дози НМГ.

Кожен НМГ та кожен режим дозування забезпечують різні рівні анти-Ха-активності.

Приблизні середні значення анти-Ха-активності (± стандартне відхилення), що спостерігаються через 4 години після ін’єкції надропарину, наведені нижче:

- при застосуванні дози 83 МО/кг у вигляді ін’єкції 2 рази на добу – 1,01 ± 0,18 МО;

- при застосуванні дози 166 МО/кг у вигляді ін’єкції 1 раз на добу – 1,34 ± 0,15 МО.

Ці середні значення були одержані у клінічних дослідженнях при визначенні анти-Ха-активності хромогенним (амідолітичним) методом.

Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)

Деякі НМГ можуть спричиняти помірне збільшення АЧТЧ. Оскільки цей ефект не має клінічної значущості, будь-який моніторинг лікування на основі цього аналізу нерезультативний.

Ситуації, які супроводжуються ризиком

Надропарин слід з обережністю застосовувати у ситуаціях, що асоціюються зі збільшеним ризиком виникнення кровотеч, таких як:

- печінкова недостатність;

- тяжка артеріальна гіпертензія;

- виразка шлунка або дванадцятипалої кишки чи інші органічні ураження з ризиком виникнення кровотеч в анамнезі;

- судинні захворювання судинної оболонки та сітківки ока;

- період після операцій на головному і спинному мозку, на очах;

- гіперкаліємія;

- ризик інтраспінальної кровотечі необхідно враховувати при виконанні люмбальної пункції. Якщо можливо, люмбальну пункцію слід відкласти.

Гепарин може пригнічувати секрецію альдостерону і спричиняти гіперкаліємію, особливо у пацієнтів з підвищеним рівнем калію у плазмі крові або у пацієнтів з факторами ризику (цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, метаболічний ацидоз або прийом інших препаратів, що можуть спричиняти гіперкаліємію [наприклад інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нестероїдні протизапальні засоби]).

Ризик гіперкаліємії збільшується зі збільшенням тривалості лікування, але зазвичай це має оборотний характер. У разі тривалого лікування у пацієнтів із факторами ризику слід

контролювати рівень калію у плазмі крові.

Проведення спінальної/епідуральної анестезії при профілактичному застосуванні НМГ

При застосуванні НМГ, як і при застосуванні інших антикоагулянтів, під час спінальної або епідуральної анестезії повідомлялося про рідкісні випадки інтраспінальної гематоми, що призводить до тривалого або стійкого паралічу.

Ризик виникнення спінальних/епідуральних гематом збільшується при застосуванні епідурального катетера або при супутньому застосуванні інших препаратів, що можуть впливати на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори агрегації тромбоцитів або інші антикоагулянти. Ризик також збільшується при повторному або невдалому виконанні спинномозкової пункції, тому рішення про комбіноване застосування нейроаксіальної блокади й антикоагулянтів приймається після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик у кожному такому індивідуальному випадку:

– для пацієнтів, які одержують антикоагулянти, має бути обґрунтована необхідність застосування спінальної або епідуральної анестезії;

– для пацієнтів, яким потрібна анестезія під час хірургічного втручання, має бути обґрунтована необхідність застосування антикоагулянтів.

Якщо передопераційне лікування НМГ необхідне (у разі тривалої іммобілізації, травми) і була виконана ретельна оцінка співвідношення ризиків і користі спінальної або епідуральної анестезії чи люмбальної пункції, слід дотримуватися інтервалу часу між останньою ін’єкцією надропарину і введенням або видаленням катетера чи голки, які застосовуються при спінальній або епідуральній анестезії, – не менше 12 годин для терапевтичних доз або 24 годин для профілактичних доз, враховуючи характеристики препарату та особливості конкретного пацієнта.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю цей інтервал може бути подовжений.

Майже в усіх випадках профілактичне лікування НМГ можна починати через 6−8 годин після застосування анестезії або видалення катетера за умови достатнього неврологічного контролю.

Повторне введення надропарину слід відкласти до завершення хірургічного втручання.

Надалі слід регулярно оглядати пацієнта з метою своєчасного виявлення ознак неврологічного ураження, таких як біль у спині, порушення чутливості або рухливості (оніміння або слабкість у ногах), дисфункція кишечнику та/або сечового міхура. У разі виявлення ознак неврологічного ураження необхідно негайно розпочати лікування.

Медична бригада повинна пройти підготовку для виявлення таких симптомів. Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти свого лікаря про виникнення будь-яких із цих симптомів.

У разі підозри на наявність інтраспінальної гематоми необхідно негайно провести діагностику та розпочати лікування, що включає заходи для зменшення тиску на тканини спинного мозку.

У разі наявності значної або очевидної кровотечі під час введення катетера перед початком або поновленням терапії гепарином слід виконати ретельну оцінку користі/ризику.

Особлива обережність необхідна у разі одночасного застосування інших лікарських засобів, що впливають на гемостаз (наприклад НПЗЗ або аспірину).

Саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби та інгібітори агрегації тромбоцитів

Для профілактики або лікування венозних тромбоемболічних ускладнень і для профілактики згортання крові під час гемодіалізу супутнє застосування надропарину та ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів агрегації тромбоцитів не рекомендується, оскільки вони можуть збільшувати ризик кровотечі. Якщо застосування такої комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд та контроль лабораторних показників.

У клінічних дослідженнях лікування хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ надропарин застосовували у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою у дозі, що не перевищує 325 мг/добу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Некроз шкіри

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення некрозу шкіри. Цьому передувала поява пурпури або інфільтрованих болісних еритематозних елементів з або без загальних симптомів. У таких випадках лікування слід негайно припинити.

Алергія на латекс

Захисний ковпачок на голці попередньо наповненого шприца містить латекс, що може спричиняти тяжкі алергічні реакції в осіб з алергією на латекс.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах не показали тератогенного або фетотоксичного ефекту Фраксипарину®.

Профілактичне застосування у першому триместрі вагітності та лікування

На сьогодні відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливого тератогенного або фетотоксичного ефекту надропарину у людини при застосуванні у профілактичній дозі протягом першого триместру вагітності та у терапевтичній дозі впродовж усієї вагітності.

Таким чином, як запобіжний захід бажано уникати призначення надропарину у профілактичній дозі протягом першого триместру вагітності та у терапевтичній дозі протягом усього періоду вагітності.

Профілактичне застосування у другому і третьому триместрах вагітності

При застосуванні надропарину протягом другого і третього триместрів вагітності обмеженій кількості пацієнток не було виявлено будь-якого тератогенного або фетотоксичного ефекту. Однак необхідні подальші клінічні дослідження для оцінки ефектів надропарину у таких випадках.

Таким чином, застосування надропарину у другому і третьому триместрах вагітності дозволяється лише у разі необхідності і лише у профілактичних дозах.

У разі необхідності застосування епідуральної анестезії рекомендується, наскільки це можливо, призупинити профілактичне лікування гепарином щонайменше за 12 годин до анестезії.

Годування груддю

Дані відносно екскреції надропарину у грудне молоко обмежені, тому застосування надропарину під час годування груддю не рекомендується.

Фертильність

Клінічних досліджень впливу Фраксипарину® на фертильність немає.

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

На сьогодні немає даних щодо впливу надропарину на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

ПІДШКІРНО (крім випадків застосування під час гемодіалізу).

Ця лікарська форма призначена для застосування дорослим пацієнтам.

Фраксипарин® не призначений для внутрішньом'язового введення.

1 мл препарату Фраксипарин® відповідає приблизно 9500 МО анти-Ха надропарину кальцію.

Через ризик розвитку гепариніндукованої тромбоцитопенії протягом усього періоду лікування необхідно регулярно контролювати кількість тромбоцитів (див. розділ «Особливості застосування»).

Техніка підшкірного введення. Не слід видаляти пухирець повітря зі шприца перед ін'єкцією. Підшкірну ін'єкцію лікарського засобу бажано робити, коли пацієнт знаходиться у положенні лежачи. Рекомендується вводити підшкірну ін'єкцію Фраксипарину® у передньолатеральну та задньолатеральну стінку живота, поперемінно у праву та ліву. Голку необхідно вводити перпендикулярно, а не під кутом, у затиснену складку шкіри, яку тримати між великим і вказівним пальцем до кінця введення розчину.

Профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургії

Ці рекомендації зазвичай стосуються хірургічних втручань, які виконують під загальною анестезією.

У разі застосування спінальної та епідуральної анестезії користь від введення лікарського засобу перед операцією необхідно оцінити, враховуючи теоретичний ризик виникнення спінальної гематоми (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі сумісного застосування надропарину і спінальної або епідуральної анестезії або виконання люмбальної пункції потрібно дотримуватися встановлених інтервалів часу (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота застосування

1 ін’єкція на добу.

Рекомендована доза

Дозу встановлюють залежно від ступеня ризику утворення тромбоемболічних ускладнень у конкретного пацієнта та від типу хірургічного втручання.

Помірний ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень

У разі хірургічного втручання із помірним ризиком тромбоемболічних ускладнень та відсутності факторів високого ризику у пацієнта доза, достатня для ефективного запобігання венозній тромбоемболічній хворобі, становить 2850 МО анти-Ха (0,3 мл) на добу.

Відповідно до усталеного режиму лікування, першу ін’єкцію лікарського засобу вводять за 2 години до хірургічного втручання.

Високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень

Операції на кульшовому чи колінному суглобах – дозу визначають залежно від маси тіла пацієнта. Вводиться один раз на добу по:

· 38 МО анти-Ха/кг – у передопераційний період за 12 годин до операції, у післяопераційний період через 12 годин після завершення операції і 1 раз на добу протягом перших 3 днів;

· 57 МО анти-Ха/кг, починаючи із 4-го дня після операції.

Таблиця 1

Рекомендований режим дозування залежно від маси тіла пацієнта

Маса тіла (кг)	Об’єм Фраксипарину® в одній ін’єкції та на добу перед операцією та протягом перших 3 днів після операції	Об’єм Фраксипарину® в одній ін’єкції та на добу, починаючи із 4-го дня після операції
< 51	0,2 мл	0,3 мл
51–70	0,3 мл	0,4 мл
> 70	0,4 мл	0,6 мл

Інші випадки

Якщо існує підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень, пов’язаний з видом оперативного втручання (особливо при операціях в онкології) та/або із самим пацієнтом (особливо у разі наявності тромбоемболічної хвороби в анамнезі), достатня доза надропарину становить 2850 МО (0,3 мл).

Тривалість терапії

Лікування НМГ у комбінації із традиційними техніками еластичної компресії нижніх кінцівок потрібно продовжувати до повного відновлення активності та рухливості пацієнта.

При загальних хірургічних втручаннях тривалість лікування НМГ не повинна перевищувати 10 днів, окрім випадків високого ризику венозних тромбоемболічних ускладнень в окремих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо ризик венозних тромбоемболічних ускладнень зберігається після завершення рекомендованої тривалості лікування, необхідно розглянути можливі варіанти продовження профілактичної терапії, зокрема за допомогою пероральних антикоагулянтів.

Однак клінічна користь довготривалого лікування НМГ або АВК на даний час не підтверджена.

Профілактика тромбоемболії у пацієнтів із гострою терапевтичною патологією

Надропарин вводять підшкірно один раз на добу. Дози залежать від маси тіла пацієнта (див. таблицю 2). Лікування слід продовжувати протягом усього періоду наявності ризику тромбоемболії.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Доза, яку вводять 1 раз на добу	
	Об’єм ін’єкції (мл)	Анти-Ха МО
< 70	0,4	3800
> 70	0,6	5700

Пацієнтам літнього віку доцільно знизити дозу до 0,3 мл (2850 МО анти-Ха).

Профілактика згортання крові в контурі екстракорпорального кровообігу / під час гемодіалізу

ВНУТРІШНЬОСУДИННО (в артеріальну лінію контуру діалізу).

Для запобігання згортанню крові в контурі діалізу пацієнтам, яким проводять гемодіаліз, на початку кожного сеансу в артеріальну лінію контуру діалізу вводять препарат у початковій дозі 65 МО/кг.

Дозу лікарського засобу вводять один раз внутрішньосудинно болюсно і застосовують для сеансів діалізу тривалістю 4 години або менше. Для подальших сеансів діалізу дозу слід підбирати залежно від ефектів, що різняться у пацієнтів та у конкретного пацієнта.

Таблиця 3

Рекомендований режим дозування залежно від маси тіла пацієнта

Маса тіла	Об’єм Фраксипарину® на один сеанс
< 51 кг	0,3 мл
51–70 кг	0,4 мл
> 70 кг	0,6 мл

За необхідності дозу коригують залежно від особливостей пацієнта або умов процедури діалізу. У разі високого ризику кровотечі можна застосувати половину рекомендованої дози лікарського засобу.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ)

Якщо виникає будь-яка підозра на ТГВ, цей діагноз слід швидко підтвердити шляхом проведення відповідних обстежень.

Частота введення

2 ін’єкції на добу (тобто кожні 12 годин).

Рекомендована доза

Разова доза становить 85 МО анти-Ха/кг.

Дозування НМГ згідно з масою тіла не досліджувалося в пацієнтів, маса тіла яких більше ніж 100 кг або менше ніж 40 кг. У пацієнтів із масою тіла понад 100 кг ефективність лікування НМГ може бути знижена, у пацієнтів із масою тіла менше ніж 40 кг підвищується ризик кровотечі. Потрібен особливий клінічний нагляд.

Загалом рекомендована доза відповідно до маси тіла пацієнта становить 0,1 мл / 10 кг кожні 12 годин, як вказано в таблиці 4.

Таблиця 4

Маса тіла (кг)	Об’єм лікарського засобу Фраксипарин® на одну ін’єкцію
40–49	0,4 мл
50–59	0,5 мл
60–69	0,6 мл
70–79	0,7 мл
80–89	0,8 мл
90–99	0,9 мл
≥ 100	1,0 мл

Введений об’єм регулюється переміщенням поршня відповідним чином, при цьому шприц тримати вертикально.

Тривалість лікування ТГВ

У разі лікування НМГ слід якомога раніше переходити на терапію пероральними антикоагулянтами, якщо немає протипоказань для цього. Тривалість лікування НМГ не повинна перевищувати 10 днів, включно з періодом стабілізації при переході на АВК, за винятком випадків, коли виникають труднощі стабілізації (див. розділ «Особливості застосування»). Таким чином, лікування пероральними антикоагулянтами слід розпочинати якомога раніше.

Лікування нестабільної стенокардії / інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ

Надропарин у дозі 86 МО анти-Ха/кг маси тіла вводять підшкірно 2 рази на добу з інтервалом 12 годин у комбінації з аспірином (рекомендована доза – 75−325 мг перорально після навантажувальної дози щонайменше 160 мг).

Початкову дозу вводять у вигляді одноразової внутрішньовенної болюсної ін’єкції та підшкірної ін’єкції 86 МО анти-Ха/кг. Подальші дози вводять підшкірно.

Рекомендована тривалість лікування становить приблизно 6 днів, терапію проводять до стабілізації клінічного стану, розрахунок дози ґрунтується на масі тіла пацієнта (див. таблицю 5).

Таблиця 5

	Об’єм Фраксипарину® на одну ін’єкцію	
Маса тіла (кг)	Початкова болюсна внутрішньовенна ін’єкція	Підшкірні ін’єкції (кожні 12 годин)
< 50	0,4 мл	0,4 мл
50–59	0,5 мл	0,5 мл
60–69	0,6 мл	0,6 мл
70–79	0,7 мл	0,7 мл
80–89	0,8 мл	0,8 мл
90–99	0,9 мл	0,9 мл
≥ 100	1,0 мл	1,0 мл

Через відсутність клінічних даних щодо сумісного застосування надропарину з тромболітиками у разі необхідності тромболітичної терапії рекомендується припинити застосування надропарину і призначити потрібну терапію відповідно до звичайної практики.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Профілактика тромбоемболічних ускладнень

Не потрібно змінювати дозу хворим з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв).

Помірна або тяжка ниркова недостатність асоціюється зі збільшеним впливом надропарину. Такі пацієнти мають підвищений ризик виникнення тромбоемболії та кровотеч.

Якщо зменшення дози є доцільним для хворих з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв і < 50 мл/хв) з огляду на індивідуальні фактори ризику щодо виникнення кровотеч і тромбоемболії, дозу слід зменшити на 25−33 % (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Хворим із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) дозу слід зменшити на 25−33 % (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Лікування тромбоемболічних ускладнень, нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ

Не потрібно змінювати дозу хворим з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв).

Помірна або тяжка ниркова недостатність асоціюється зі збільшеним впливом надропарину. Такі пацієнти мають підвищений ризик виникнення тромбоемболії та кровотеч.

Якщо зменшення дози є доцільним для хворих із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв і < 50 мл/хв) з огляду на індивідуальні фактори ризику щодо виникнення кровотеч і тромбоемболії, дозу слід зменшити на 25−33 % (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Для лікування цих станів для хворих із тяжкою нирковою недостатністю Фраксипарин® протипоказаний (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Клінічних досліджень у цій групі хворих не проводилось.

Діти.

Фраксипарин® не рекомендується для лікування дітей, оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату для визначення дозування для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Випадкове передозування при підшкірному введенні великих доз НМГ може призвести до кровотечі. Кількість тромбоцитів та інші параметри згортання крові мають бути перевірені. Незначні кровотечі дуже рідко потребують специфічних заходів лікування. Як правило, достатнім буде зменшення дози або відтермінування введення чергової дози надропарину.

У тяжких випадках показано застосування протаміну сульфату. Він значною мірою нейтралізує антикоагулянтний ефект надропарину, але деяка анти-Ха-активність залишається. У разі передозування ефективність надропарину значно менша порівняно із нефракціонованими гепаринами. Перед призначенням протаміну сульфату слід ретельно оцінити співвідношення ризик/користь, враховуючи побічні ефекти цього засобу (в тому числі анафілактичний шок).

Нейтралізацію здійснюють за допомогою повільної внутрішньовенної ін’єкції протаміну сульфату або гідрохлориду.

Доза протаміну залежить від введеної дози гепарину (100 антигепаринових одиниць протаміну сульфату можуть нейтралізувати активність 100 МО анти-Ха НМГ) та часу, що минув після ін’єкції гепарину, із врахуванням якого дозу антидоту можна знизити.

Однак повністю нейтралізувати анти-Ха-активність неможливо.

Крім того, через кінетику абсорбції НМГ така нейтралізація може мати тимчасовий характер; може бути потрібно розділити повну розраховану дозу протаміну сульфату на декілька ін’єкцій (2−4) протягом доби.

У разі проковтування НМГ, навіть у великих дозах (такі випадки поки не зареєстровані), серйозних наслідків не очікується, оскільки НМГ дуже слабко всмоктуються у травному тракті.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).

Кров і лімфатична система

Дуже часто: кровотечі різних локалізацій, що виникають частіше у пацієнтів із факторами ризику, такими як органічні ураження органів зі схильністю до кровоточивості, одночасне застосування з певними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), літній вік, порушення функції нирок, недостатня маса тіла, недотримання рекомендованого режиму терапії, особливо щодо тривалості лікування та доз, розрахованих на основі маси тіла пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: інтраспінальна гематома — може спостерігатися при одночасному застосуванні НМГ, спінальної анестезії, аналгезії або епідуральної анестезії; тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування), тромбоцитоз (безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів). Існують два типи тромбоцитопенії:

- тип I зустрічається частіше – помірне зниження рівня тромбоцитів > 100000/мм^3, що розвивається рано (до 5-го дня терапії) і не вимагає припинення застосування лікарського засобу;

- імуноалергічна тромбоцитопенія (ГІТ) типу II зустрічається рідко й інколи ускладнюється артеріальним або венозним тромбозом. Її частота ще не встановлена (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: еозинофілія (ізольована або пов’язана з ураженнями шкіри), оборотна при припиненні лікування.

Імунна система

Дуже рідко: реакції гіперчутливості негайного типу (включаючи ангіоневротичний набряк, шкірні реакції, бронхоспазм та анафілактичний шок), що іноді вимагають припинення застосування препарату.

Нервова система

Невідомо: головний біль, мігрень.

Метаболізм і розлади травлення

Дуже рідко: оборотна гіперкаліємія, пов’язана з гепариніндукованим пригніченням секреції альдостерону, головним чином у хворих із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепатобіліарна система

Часто: підвищення активності печінкових трансаміназ, зазвичай оборотне.

Репродуктивна система та молочні залози

Дуже рідко: пріапізм.

Шкіра та підшкірна тканина

Рідко: висипання, кропив’янка, еритема, свербіж.

Дуже рідко: некроз шкіри, головним чином у місці введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Скелетна мускулатура та сполучна тканина

При довготривалому застосуванні НМГ, як і при лікуванні нефракціонованими гепаринами, не можна виключати ризик остеопорозу.

Загальні порушення та зміни у місці введення

Дуже часто: гематоми у місці введення. Такі гематоми виникають у разі недотримання техніки ін’єкції або використання матеріалів, що не підходять для проведення ін’єкції.

У деяких випадках можлива поява твердих вузликів, спричинених запаленням, що не означають осумкування гепарину та зникають через кілька днів. Їх поява не вимагає припинення застосування препарату.

Часто: реакції у місці введення (в тому числі запалення, свербіж і еритема). Зареєстровані рідкі випадки реакцій гіперчутливості типу IV та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що мали форму контактної екземи.

Рідко: кальциноз у місці введення.

Кальциноз частіше виникає у пацієнтів зі зміненим метаболізмом кальцію фосфату, наприклад, у разі хронічної ниркової недостатності.

Дуже рідко: шкірний некроз у місці ін’єкції.

Цій реакції можуть передувати інфільтровані або болісні еритематозні бляшки або пурпура. У разі виникнення некрозу шкіри застосування надропарину слід негайно припинити.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати з іншими препаратами.

Упаковка. По 2 попередньо заповнених скляних шприци з системою безпеки у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

Розчини для ін’єкцій у попередньо заповнених шприцах містять:

Об’єм, мл	Шприц	Надропарин кальцію, МО анти-Ха
0,6	Градуйований	5 700
0,8	Градуйований	7 600

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Аспен Нотер Дам де Бондевіль.

Aspen Notre Dame de Bondeville.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1, рю де л’Аббае, 76960 Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

1, rue de l'Abbaye, 76960 Notre Dame de Bondeville, France.