

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**НАДРОПАРИН-ФАРМЕКС**  
**(NADROPARIN-PHARMEX)**

**Склад:**

*діюча речовина:* надропарин кальцію;

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

1 попередньо наповнений шприц 0,3 мл містить 2850 МО анти-Ха надропарину кальцію;

1 попередньо наповнений шприц 0,4 мл містить 3800 МО анти-Ха надропарину кальцію;

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

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

*допоміжні речовини:* розчин кальцію гідроксиду та/або кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

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

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

**Фармакотерапевтична група.**

Антитромботичні засоби. Група гепарину. [Надропарин](#). Код АТХ В01А В06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Надропарин – низькомолекулярний гепарин (НМГ), розроблений шляхом деполімеризації стандартного гепарину. Являє собою глікозаміноглікан із середньою молекулярною масою 4300 дальтон. Надропарин виявляє високий рівень зв'язування з білком плазми антитромбіном ІІІ. Така спорідненість зумовлює прискорену інгібіцію Ха-фактора, що є головним внеском у високу антитромботичну активність надропарину. Іншими механізмами антитромботичної

активності надропарину є стимуляція інгібітору шляху тканинного фактора, активація фібринолізу шляхом прямого вивільнення активатора тканинного плазміногена з клітин ендотелію, модифікація гемореологічних параметрів (зменшення в'язкості крові та збільшення текучості мембран тромбоцитів і гранулоцитів). Надропарин має високий рівень співвідношення між анти-Ха- і анти-ІІа або антитромботичною активністю. Співвідношення рівнів цих типів активності для надропарину становить 2,5–4. Він чинить негайну і пролонговану антитромботичну дію. Порівняно з нефракціонованим гепарином надропарин меншою мірою впливає на функцію та агрегацію тромбоцитів і дуже мало впливає на первинний гемостаз. У профілактичних дозах надропарин не чинить значної дії на активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). У терапевтичних дозах надропарин може подовжувати АЧТЧ в 1,4 раза порівняно з контрольним часом. Це подовження відображає залишкову антитромбінову активність надропарину.

### *Фармакокінетика.*

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

### Біодоступність

Після підшкірного введення відбувається швидке всмоктування, яке досягає майже 100 %; максимальний рівень активності у плазмі спостерігається між третьою та четвертою годинами після введення, якщо надропарин вводять 2 рази на день. Якщо надропарин застосовують один раз на добу, цей пік спостерігається між четвертою та шостою годинами після введення.

### Метаболізм

Метаболізм переважно відбувається в печінці (десульфатування, полімеризація).

### Розподіл

Після підшкірного введення період напіввиведення анти-Ха-активності в низькомолекулярних гепаринів довший, ніж у нефракціонованих гепаринів. Цей період напіввиведення становить близько 3–4 годин. Що стосується анти-ІІа-активності, то вона у плазмі знижується швидше, ніж анти-Ха-активність низькомолекулярних гепаринів.

### Виведення

Виводиться переважно шляхом екскреції нирками, метаболізується незначною мірою.

Після підшкірного введення період напіввиведення становить приблизно 3,5 години. Однак анти-Ха-активність зберігається протягом щонайменше 18 годин після ін'єкції надропарину у дозі 1900 анти-Ха МО.

### Групи ризику

#### *Пацієнти літнього віку*

В осіб літнього віку функція нирок фізіологічно знижена, тому виведення препарату сповільнюється. Це не впливає на дозування та режим введення при профілактичній терапії, якщо ниркова функція у таких пацієнтів залишається у прийнятних межах, тобто коли зниження функції незначне. Перед початком лікування НМГ у пацієнтів віком понад 75 років необхідно систематично оцінювати функцію нирок за формулою Кокрофта – Голта (див. розділ

«Особливості застосування»). Слід зважувати на можливість розвитку ниркової недостатності у цієї групи пацієнтів і відповідно коригувати дозу препарату.

### *Порушення функції нирок*

У ході досліджень фармакокінетичних параметрів надропарину при його внутрішньовенному введенні пацієнтам із різним ступенем ниркової недостатності була продемонстрована кореляція між кліренсом надропарину і кліренсом креатиніну (КК).

У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (КК 36–43 мл/хв) середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) і період напіввиведення збільшувалися на 52 % та 39 % відповідно порівняно з такими у здорових добровольців. У цих пацієнтів середній плазматичний кліренс надропарину зменшувався до 63 % норми. Спостерігалася широка індивідуальна варіабельність.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (КК 10–20 мл/хв) AUC і період напіввиведення збільшувалися на 95 % і 112 % відповідно порівняно з такими у здорових добровольців. Плазматичний кліренс у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю зменшувався до 50 % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

#### ***Протипоказання.***

Надропарин протипоказаний у разі:

- підвищеної чутливості до надропарину кальцію або до будь-якого іншого компонента препарату, або до гепарину, або до інших низькомолекулярних гепаринів;
- наявності в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу ІІ, спричиненої нефракціонованим або низькомолекулярним гепарином, або будь-якої іншої тромбоцитопенії, зумовленої застосуванням надропарину;
- епізодів кровотеч або схильності до кровотеч, пов'язаних із порушеннями гемостазу (дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові може бути винятком з цього правила, якщо не пов'язане з лікуванням гепарином);
- органічних уражень з ризиком кровотечі (наприклад, пептична виразка в активній формі);

- гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом;
- тяжкого порушення функції нирок (визначеного за кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв згідно з формулою Кокрофта – Голта) у терапевтичних дозах для лікування тромбозу глибоких вен, тромбоемболічних явищ, нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q, за винятком застосування при гемодіалізі;
- епідуральної чи спінальної анестезії, якщо НМГ застосовується для лікування;
- діабетичної або геморагічної ретинопатії;
- гострого інфекційного ендокардиту (за винятком певних ембологенних кардіопатій);
- застосування пацієнтам дитячого віку (до 18 років).

У терапевтичних дозах цей лікарський засіб загалом не рекомендований у таких випадках:

- гострі періоди обширного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом з порушенням свідомості або без нього; якщо гостре порушення мозкового кровообігу емболічного ґенезу, потрібно зачекати 72 години перед застосуванням препарату; однак ефективність НМГ у терапевтичних дозах на сьогодні не встановлена незалежно від причини, обсягу ураження та клінічної тяжкості ішемічного інсульту;

- застосування надропарину загалом не рекомендоване пацієнтам із легким чи помірним порушенням функції нирок; однак якщо його застосування вважається необхідним у цих випадках, слід врахувати:

- якщо лікар вважає доцільним зменшення дози для пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня, враховуючи індивідуальні фактори ризику виникнення кровотеч і тромбоемболічних ускладнень (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв та  $< 50$  мл/хв), дозу потрібно знизити на 25-33 %;
- зниження дози не потрібне для пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 50$  мл/хв).

Також цей лікарський засіб у терапевтичних дозах загалом не рекомендований будь-яким пацієнтам, незалежно від віку, у комбінації із зазначеними нижче лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- ацетилсаліциловою кислотою у дозах, які застосовуються для знеболення, зниження температури та усунення запалення;
- нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (при системному введенні);
- декстраном 40 (при парентеральному введенні).

У профілактичних дозах надропарин загалом не рекомендований у таких випадках:

- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв згідно з формулою Кокрофта – Голта); проте якщо його застосування вважається необхідним у даній ситуації, а також якщо, враховуючи індивідуальні фактори ризику виникнення кровотеч або тромбоемболічних ускладнень, зниження дози розцінене особистим лікарем як адекватне, дозу потрібно знизити на 25-33 % (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»);

- внутрішньомозковий крововилив – протягом перших 24 годин.

Також цей лікарський засіб у профілактичних дозах загалом не рекомендований пацієнтам віком понад 65 років у комбінації з такими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- ацетилсаліциловою кислотою у дозах, які застосовуються для знеболення, зниження температури та усунення запалення;

- НПЗП (при системному введенні);

- декстраном 40 (при парентеральному введенні).

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

Деякі лікарські засоби та класи препаратів підвищують ризик розвитку гіперкаліємії: солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), циклоспорин і такролімус, триметоприм.

Розвиток гіперкаліємії може залежати від наявності супутніх факторів ризику.

Такий ризик зростає у разі застосування у комбінації з перерахованими вище лікарськими засобами.

#### Комбінації, які не рекомендуються

Застосування НМГ у терапевтичних дозах пацієнтам віком до 65 років і застосування НМГ у будь-яких дозах пацієнтам літнього віку (> 65 років)

У разі комбінації з ацетилсаліциловою кислотою в дозах, які застосовують для знеболення, з іншими саліцилатами, протизапальними препаратами (НПЗП і глюкокортикоїдами для системного застосування) та антиагрегантами (абциксимабом, ацетилсаліциловою кислотою в антиагрегантних дозах за кардіологічними та неврологічними показаннями, берапростом, клопідогрелем, ептіфібатидом, ілопростом, тиклопідиним, тирофібаном) існує підвищений ризик кровотечі (пригнічення функції тромбоцитів і ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту саліцилатами та НПЗП).

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

У клінічних дослідженнях з проведенням лікування нестабільної стенокардії чи інфаркту міокарда без патологічного зубця Q надропарин застосовували в комбінації з аспірином у дозі до 325 мг на добу. Якщо комбінації з НПЗП уникнути неможливо, рекомендований ретельний клінічний моніторинг.

У разі комбінації з декстраном 40 (парентерально) існує підвищений ризик кровотечі (пригнічення функції тромбоцитів декстраном 40).

#### Комбінації, які потребують запобіжних заходів при застосуванні

Слід з обережністю застосовувати надропарин пацієнтам, які отримують пероральні

антикоагулянти, оскільки така комбінація призводить до потенціювання антикоагулянтної дії.

У разі заміни гепарину пероральним антикоагулянтом потрібно посилити клінічний моніторинг і продовжити терапію надропарином до стабілізації МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) на цільовому значенні.

#### Комбінації, які потрібно розглядати з обережністю

Одночасне застосування препаратів, які впливають на гемостаз на різних рівнях, підвищує ризик виникнення кровотечі. Тому, незалежно від віку пацієнта, потрібно враховувати ризик комбінації НМГ у профілактичних дозах із пероральними антикоагулянтами, антиагрегантними засобами (абциксімабом, НПЗП, ацетилсаліциловою кислотою в будь-яких дозах, клопідогрелем, ептіфібатидом, ілопростом, тиклопідиним, тирофібаном) і тромболітичними засобами шляхом проведення клінічного та, якщо можливо, біологічного моніторингу.

#### Нітрогліцерин

Внутрішньовенне введення нітрогліцерину може пригнічувати антикоагулянтну дію гепарину, що не може бути виключено для надропарину.

### **Особливості застосування.**

Хоча концентрацію різних препаратів, що містять НМГ, виражають в міжнародних одиницях анти-Ха, їхня 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 дотримуватися додаткових заходів безпеки та конкретних інструкцій для застосування кожного лікарського засобу.

#### Ризик кровотеч

Вкрай важливо дотримуватися рекомендованого режиму лікування (схеми дозування та тривалості лікування). Інакше можуть виникати кровотечі, особливо в пацієнтів із факторами ризику (літній вік, ниркова недостатність тощо).

Зокрема, випадки тяжких кровотеч спостерігалися:

- у пацієнтів літнього віку, особливо через погіршення функції нирок, пов'язане з віком;
- при порушенні функції нирок;
- у пацієнтів із масою тіла менш ніж 40 кг;
- якщо тривалість лікування перевищувала рекомендовану середню тривалість (10 днів);
- якщо були недотримані рекомендовані терапевтичні параметри (до яких належать тривалість лікування та корекція лікувальної дози відповідно до маси тіла);
- при застосуванні в комбінації з лікарськими засобами, які підвищують ризик кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для всіх пацієнтів літнього віку та/або з порушенням функції нирок, а також при тривалості

лікування понад 10 днів обов'язково потрібен спеціальний моніторинг.

Для виявлення кумуляції в деяких випадках можна використовувати вимірювання анти-Ха-активності (див. «Біологічний моніторинг»).

### Ризик гепариніндукованої тромбоцитопенії

Оскільки існує ризик появи гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ), під час усього курсу лікування препаратом слід регулярно контролювати кількість тромбоцитів.

Повідомлялося про поодинокі випадки тромбоцитопенії, інколи тяжкої, що може супроводжуватися артеріальним або венозним тромбозом.

Вірогідність такого діагнозу слід враховувати у разі наявності таких факторів, як:

- тромбоцитопенія;
- будь-яке значне зменшення рівня тромбоцитів (від 30 % до 50 % порівняно з початковим рівнем) та/або кількості тромбоцитів  $< 150\,000/\text{мм}^3$  (або  $150 \times 10^9/\text{л}$ );
- виникнення тромбозу при лікуванні (флебіт, легенева емболія, гостра ішемія нижніх кінцівок або навіть інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт);
- негативна динаміка раніше існуючого тромбозу протягом курсу лікування;
- дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

У таких випадках існує висока ймовірність розвитку ГІТ, тому слід негайно перевірити рівень тромбоцитів. Лікування надропарином слід припинити.

### Застосування дітям

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

### Функція нирок

Надропарин виводиться головним чином нирками, що призводить до підвищення експозиції надропарину в пацієнтів з порушенням функції нирок. У пацієнтів з порушеною функцією нирок збільшений ризик виникнення кровотеч, тому лікувати їх потрібно з обережністю.

Рішення про доцільність зменшення дози для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв має базуватися на клінічній оцінці лікарем індивідуальних факторів ризику пацієнта щодо виникнення кровотеч порівняно з ризиком виникнення тромбоемболії.

Перед початком лікування НМГ потрібно оцінити функцію нирок, особливо в пацієнтів віком понад 75 років, розраховуючи кліренс креатиніну (КК) за формулою Кокрофта – Голта з використанням актуальних показників маси тіла пацієнта.

Для чоловіків:  $\text{КК} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / (0,814 \times \text{креатинін сироватки})$ , вік виражається в роках, маса тіла – в кілограмах, а креатинін сироватки – в мкмоль/л.

Цю формулу коригують для жінок, помноживши результат на 0,85. Якщо креатинін виражений у мг/мл, отримане значення слід помножити на 8,8.

При тяжкому порушенні функції нирок ( $КК < 30$  мл/хв) застосування НМГ для лікування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

### Біологічний моніторинг

*Контроль рівня тромбоцитів у пацієнтів, які одержують НМГ і яким загрожує ризик розвитку ГІТ (чи ГІТ II типу)*

Для оптимального виявлення ГІТ моніторинг слід проводити таким чином:

- При хірургічному втручанні чи нещодавній травмі (протягом останніх 3 місяців): враховуючи частоту ГІТ  $> 0,1$  % чи навіть  $> 1$  % у хірургії та травматології, потрібен систематичний біологічний моніторинг усіх пацієнтів незалежно від того, отримують вони лікарський засіб для профілактики чи лікування. До нього належить контроль рівня тромбоцитів:

- перед початком лікування НМГ чи не пізніше ніж у перші 24 години після початку лікування;

- потім двічі на тиждень протягом одного місяця (період максимального ризику);

- потім один раз на тиждень до завершення лікування протягом пролонгованого лікування.

- За відсутності нещодавнього хірургічного втручання або травми (протягом останніх 3 місяців): систематичний біологічний моніторинг необхідний як при профілактиці, так і при лікуванні, з дотриманням тих самих інструкцій, що і для оперативних втручань та травм (див. вище), у пацієнтів:

- з анамнезом застосування нефракціонованого гепарину чи НМГ за останні 6 місяців, враховуючи частоту ГІТ  $> 0,1$  % чи навіть  $> 1$  %;

- зі значними супутніми захворюваннями, враховуючи потенційну тяжкість ГІТ у цих пацієнтів.

В інших випадках, враховуючи нижчу частоту ГІТ ( $< 0,1$  %), частота контролю рівня тромбоцитів може бути знижена до:

- одного підрахунку кількості тромбоцитів на початку лікування чи не пізніше ніж у перші 24 години після початку лікування;

- підрахунку кількості тромбоцитів за наявності будь-яких клінічних ознак, які вказують на ГІТ (будь-які нові випадки артеріального та/або венозного тромбоемболізму, будь-які болісні ушкодження шкіри в місці ін'єкції, будь-які випадки алергії чи анафілактоїдних реакцій під час лікування); слід повідомити пацієнтові про можливість цих випадків і про необхідність за потреби звернутися до свого лікаря;

- слід запідозрити ГІТ, якщо кількість тромбоцитів  $< 150\,000/\text{мм}^3$  (або  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) та/або якщо відносне зниження кількості тромбоцитів становить приблизно 50 % або навіть 30 % від кількості перед початком лікування;

- зниження дози не потрібне для пацієнтів з легким порушенням функції нирок ( $КК$  дорівнює чи перевищує 50 мл/хв).

Ефекти ГІТ мають, вірогідно, імуноалергічну природу, про них повідомляють переважно між 5-м і 21-м днем лікування у разі терапії гепарином вперше (з максимальною частотою приблизно на 10-й день). Однак вона може виникати й набагато раніше, якщо в анамнезі є пов'язана з гепарином тромбоцитопенія, а також були повідомлення про поодинокі випадки після 21-го дня.

За потреби можна розглянути можливість лікування надропарином, якщо в анамнезі є тромбоцитопенія (крім ГІТ II типу), яка виникала на тлі застосування гепарину (нефракціонованого чи низькомолекулярного). У таких випадках потрібні ретельне клінічне спостереження та оцінка кількості тромбоцитів щонайменше один раз на день. У разі виникнення тромбоцитопенії лікування слід припинити негайно.

При появі тромбоцитопенії при застосуванні гепарину (як стандартного, так і низькомолекулярного) слід розглянути заміну гепарину антитромботичними препаратами іншого класу. Якщо такий антитромботичний препарат недоступний, можна розглянути заміну іншим препаратом групи НМГ, якщо застосування гепарину є необхідним. У таких випадках кількість тромбоцитів слід перевіряти не рідше 1 разу на день і припинити лікування якомога раніше, оскільки описано випадки продовження початкової тромбоцитопенії після заміни препарату.

Саме тому перед початком лікування слід ретельно розпитати пацієнта щодо будь-яких попередніх випадків.

Маніфестація ГІТ завжди є невідкладним станом і потребує спеціалізованої допомоги.

Будь-яке значуще зменшення кількості тромбоцитів (від 30 % до 50 % від початкового значення) слід розглядати як передвісник того, що цей показник може досягти критичного рівня. Якщо виявлено зниження кількості тромбоцитів, обов'язково потрібно вжити таких заходів:

- 1) Негайно визначити кількість тромбоцитів.
- 2) Припинити лікування гепарином, якщо зниження кількості тромбоцитів підтвердилося та навіть прогресує згідно з результатами дослідження і відсутні інші очевидні його причини.

Зразок крові потрібно помістити до цитратної пробірки для проведення досліджень агрегації тромбоцитів *in vitro* та імунологічних аналізів. Однак у таких ситуаціях невідкладні заходи, яких потрібно вжити, не базуються на результатах досліджень агрегації тромбоцитів *in vitro* чи імунологічних аналізів, оскільки такі аналізи проводять на постійній основі тільки спеціалізовані лабораторії і результати можна отримати в найкращому випадку лише через декілька годин. Проте такі аналізи потрібно зробити для допомоги в діагностиці даного ускладнення, оскільки продовження терапії гепарином пов'язане із підвищенням ризику тромбозу.

- 3) Провести профілактику чи лікування тромботичних ускладнень ГІТ.

Якщо продовження антикоагулянтного лікування вважається необхідним, потрібно замінити гепарин на антитромботичний препарат іншого класу – данапароїд натрію чи лепірудин, – призначений у профілактичних або терапевтичних дозах відповідно.

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 АВК*

- Потрібно посилити клінічний і біологічний моніторинг (протромбіновий час, виражений у МНВ) для контролю ефекту АВК.
- Через наявність латентного періоду перед розвитком повноцінного ефекту АВК слід продовжувати застосування гепарину в еквівалентних дозах настільки довго, наскільки це потрібно для підтримання МНВ, визначеного двома послідовними аналізами, у цільовому діапазоні.

## *Аналіз 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, а отже, корисність біологічного моніторингу як 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 підвищеним ризиком передозування.

Ці ситуації трапляються переважно при наявності показань до терапевтичного застосування НМГ внаслідок введення препарату у відповідних дозах, а також у разі:

- порушення функції нирок від легкого до помірного (кліренс, визначений за допомогою формули Кокрофта – Голта, становить приблизно від 30 до 60 мл/хв): як відомо, на відміну від нефракціонованого гепарину, НМГ переважно виводиться нирками, отже, будь-яка ниркова недостатність може призвести до відносного передозування; водночас при тяжкому порушенні функції нирок протипоказане застосування НМГ у терапевтичних дозах;
- маса тіла пацієнта відрізняється від нормальної (знижена маса чи навіть кахексія, ожиріння);
- кровотеча невстановленої етіології.

І навпаки, лабораторний моніторинг не рекомендується при застосуванні профілактичних доз, якщо лікування НМГ відповідає рекомендованим терапевтичним параметрам (особливо щодо тривалості терапії), та під час гемодіалізу.

Для виявлення можливої кумуляції після повторного застосування слід взяти зразки крові під час максимальної активності лікарського засобу (згідно з наявними даними), тобто:

- приблизно через 4 години після 3-го введення, якщо препарат вводять підшкірно двічі на добу;
- приблизно через 4 години після 2-го введення, якщо препарат вводять підшкірно один раз на добу.

Повторний аналіз анти-Ха-активності для вимірювання рівня гепарину в крові (наприклад, кожні 2–3 дні) слід розглядати в кожному конкретному випадку залежно від результатів попереднього аналізу та обмірковувати можливі зміни дози НМГ.

Кожен з НМГ і кожна схема лікування забезпечують різні рівні анти-Ха-активності.

Наприклад, для надропарину, згідно з наявними даними, середні значення ( $\pm$  стандартне

відхилення) активності, які спостерігаються через 4 години:

- при разовій дозі 83 МО/кг при застосуванні двічі на добу –  $1,01 \pm 0,18$  МО,
- при разовій дозі 166 МО/кг при застосуванні один раз на добу –  $1,34 \pm 0,15$  МО.

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

#### *Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)*

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

#### Проведення спінальної/епідуральної анестезії при профілактичному застосуванні НМГ.

Так само, як і при застосуванні інших антикоагулянтів, повідомлялося про рідкісні випадки спінальних гематом, які призводили до тривалого чи необоротного паралічу, при застосуванні НМГ під час спінальної чи епідуральної анестезії.

Ризик виникнення спінальних або епідуральних гематом, вочевидь, вищий при встановленні епідуральних катетерів або при одночасному застосуванні інших препаратів, які можуть впливати на гемостаз, наприклад НПЗП, антиагрегантних препаратів або інших антикоагулянтів. Також ризик зростає при повторних люмбальних пункціях і при травмуванні під час проведення люмбальної пункції.

Отже, рішення щодо одночасного призначення нейроаксіальної блокади та антикоагулянтної терапії слід приймати після ретельного оцінювання індивідуального співвідношення користь/ризик у таких випадках:

- у пацієнтів, які вже отримують антикоагулянти, слід ретельно обмірковувати користь нейроаксіальної блокади відносно ризику;
- у пацієнтів із запланованими неекстреними оперативними втручаннями із проведенням нейроаксіальної блокади слід ретельно обмірковувати користь антикоагулянтної терапії відносно ризику.

Якщо необхідне передопераційне лікування НМГ (тривалий постільний режим, травма) і була виконана ретельна оцінка користі локорегіональної спінальної анестезії чи епідуральної анестезії або люмбальної пункції, слід дотримуватися інтервалу часу між останньою ін'єкцією надропарину та введенням або видаленням катетера чи голки, які застосовуються при спінальній або епідуральній анестезії, що дорівнює не менше 12 годин для профілактичних доз і 24 годин для терапевтичних доз, враховуючи характеристики препарату та профіль ризику пацієнта.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок можуть розглядатися більш тривалі інтервали.

Майже в усіх випадках профілактичне лікування НМГ можна починати через 6–8 годин після закінчення процедури чи видалення катетера під ретельним неврологічним моніторингом.

Повторне введення надропарину слід відкласти до завершення хірургічного втручання.

Слід з високою періодичністю здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо виникнення симптомів неврологічного дефіциту, таких як біль у спині, порушення чутливості чи рухливості (оніміння чи слабкість у ногах), порушення функції кишечника та/або сечового міхура. У разі виявлення неврологічного ураження необхідне невідкладне лікування.

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

У разі підозри на наявність спінальної гематоми потрібно розпочати невідкладну діагностику та лікування, включно з декомпресією спинного мозку.

У разі виникнення значущої чи очевидної кровотечі під час введення катетера перед початком або поновленням терапії гепарином слід виконати ретельну оцінку користі/ризиків.

Варто приділяти посилену увагу у разі одночасного застосування інших лікарських засобів, які впливають на гемостаз (тобто НПЗП, аспірин).

#### Ситуації, які супроводжуються певним ризиком

Слід посилити моніторинг за лікуванням у таких випадках у зв'язку з підвищеним ризиком кровотеч:

- порушення функції печінки;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- виразки шлунково-кишкового тракту чи будь-які інші органічні ураження зі схильністю до кровотеч в анамнезі;
- хоріоретинальні судинні захворювання;
- період після операцій на головному та спинному мозку, на очах;
- гіперкаліємія;
- слід зважити всі «за» і «проти» при виконанні люмбальної пункції, враховуючи ризик інтраспінальної кровотечі. Якщо можна, люмбальну пункцію слід відкласти.

#### Гіперкаліємія

Гепарин може пригнічувати секрецію альдостерону та призводити до гіперкаліємії. Це було відмічено передусім у пацієнтів з підвищеним рівнем калію у крові та у пацієнтів з факторами ризику (цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, раніше виявлений метаболічний ацидоз або лікування препаратами, які можуть підвищувати рівень калію, наприклад інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та НПЗП).

Ризик гіперкаліємії зростає зі збільшенням тривалості лікування, але зазвичай це має оборотний характер. У разі пролонгованого лікування слід контролювати рівень калію в пацієнтів із факторами ризику.

#### Саліцилати, НПЗП та інгібітори агрегації тромбоцитів

Для профілактики або лікування венозних тромбоемболічних ускладнень і для профілактики

згортання крові під час гемодіалізу супутнє застосування 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 проводити ретельний клінічний нагляд та контроль лабораторних показників. Під час клінічних досліджень з проведенням лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ надропарин застосовували у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 325 мг/добу.

### Некроз шкіри

Дуже рідко повідомлялося про випадки виникнення некрозу шкіри. Цьому передувала поява пурпури або інфільтрованих болісних еритематозних елементів із загальними симптомами або без них. У таких випадках лікування слід негайно припинити.

### Алергія на латекс

Захисний ковпачок на голці попередньо наповненого шприца містить латексну гуму, що може спричиняти тяжкі алергічні реакції в осіб, чутливих до латексу.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дослідження на тваринах не показали тератогенного чи фетотоксичного ефекту надропарину.

#### *Профілактичне застосування в першому триместрі вагітності та лікування*

На сьогодні клінічних даних недостатньо для оцінки можливого тератогенного чи фетотоксичного ефекту надропарину при застосуванні у профілактичних дозах протягом першого триместру вагітності, а також у терапевтичних дозах упродовж усієї вагітності.

Отже, як запобіжний захід профілактичні дози надропарину не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності, а терапевтичні дози – протягом усього періоду вагітності.

#### *Профілактичне застосування у другому та третьому триместрах вагітності*

На сьогодні у клінічній практиці при застосуванні надропарину обмежених кількості вагітних пацієнток (другий і третій триместри) не виявлено жодних свідчень щодо специфічних вад розвитку та фетотоксичних ефектів. Однак потрібні подальші дослідження для оцінки наслідків впливу препарату за умов, які вказані вище.

Отже, застосування надропарину у профілактичних дозах у другому та третьому триместрах вагітності не слід розглядати, крім випадків, коли терапевтична користь переважає можливий ризик.

Якщо заплановано проведення епідуральної анестезії, слід тимчасово зупинити, якщо можливо, профілактичне застосування гепарину щонайменше за 12 годин до анестезії.

### Годування груддю

Дані щодо екскреції надропарину у грудне молоко обмежені. Проте всмоктування надропарину у шлунково-кишковому тракті в новонародженого теоретично малоімовірно, тому лікування

надропарином не протипоказане при годуванні груддю.

### Фертильність

Немає клінічних досліджень впливу надропарину на фертильність.

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

Немає даних щодо впливу надропарину на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Слід звернути особливу увагу на специфічні дозові рекомендації щодо застосування кожного окремого препарату групи низькомолекулярних гепаринів, оскільки різні одиниці вимірювання (одиниці або міліграми) застосовуються для визначення доз цих препаратів, тому надропарин не можна застосовувати як заміну іншого низькомолекулярного гепарину під час курсу лікування.

Необхідні особлива обережність і дотримання конкретних інструкцій щодо застосування для кожної форми випуску надропарину.

Надропарин-Фармекс не призначений для внутрішньом'язового введення.

Оскільки існує ризик розвитку ГТТ, необхідний контроль кількості тромбоцитів під час лікування надропарином.

*Техніка підшкірного введення.*

Не слід видаляти пухирець повітря зі шприца перед ін'єкцією.

Надропарин вводять шляхом підшкірної ін'єкції, бажано, щоб при цьому пацієнт був у лежачому положенні. Препарат вводять в підшкірну тканину передньолатеральної та задньолатеральної стінок живота, поперемінно справа та зліва.

Слід повністю ввести голку перпендикулярно, а не під іншим кутом, у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцями виконавця. Складку шкіри потрібно утримувати протягом виконання ін'єкції.

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

Рекомендується застосування надропарину підшкірно 2 рази на добу (кожні 12 годин) у комбінації з аспірином (рекомендоване дозування – 75–325 мг перорально після мінімальної початкової ударної дози 160 мг).

Початкову дозу вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, наступні дози вводити підшкірно. Розрахунок дози базується на масі тіла пацієнта з розрахунку 86 МО анти-Ха/кг.

Рекомендована тривалість лікування становить близько 6 днів до клінічної стабілізації пацієнта, розрахунок дози базується на масі тіла пацієнта, як вказано в таблиці (див. таблицю 1).

Таблиця 1

| Маса тіла (кг) | Об'єм препарату Надропарину-Фармекс на одну ін'єкцію |                                     |
|----------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                | 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                              |

У разі необхідності проведення тромболітичного лікування, за відсутності клінічних даних про одночасний прийом надропарину та тромболітиків, рекомендовано перервати лікування надропарином та лікувати пацієнта за звичайною схемою.

-

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Порушення функції нирок*

Зниження дози не потрібне для пацієнтів з легким порушенням функції нирок (КК  $\geq 50$  мл/хв).

Помірне та тяжке порушення функції нирок супроводжується підвищенням експозиції надропарину. У цих пацієнтів підвищений ризик виникнення тромбоемболії та кровотеч.

Якщо лікар вважає доцільним зменшення дози для пацієнтів із помірним порушенням функції нирок (КК  $\geq 30$  мл/хв та  $< 50$  мл/хв), враховуючи індивідуальні фактори ризику виникнення кровотеч і тромбоемболічних ускладнень, дозу потрібно знизити на 25-33 %.

Надропарин протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок.

##### *Порушення функції печінки*

Дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися.

##### *Діти.*

Надропарин-Фармекс не рекомендується для лікування дітей, оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату.

## ***Передозування.***

Випадкове передозування при підшкірному введенні великих доз НМГ може призвести до геморагічних ускладнень. Потрібно визначити кількість тромбоцитів та інші показники коагуляції. Незначні кровотечі дуже рідко потребують специфічного лікування, зазвичай достатньо зменшення чи відтермінування введення чергової дози надропарину.

При тяжких кровотечах іноді показано застосування протаміну сульфату, враховуючи те, що:

- протамін значною мірою нейтралізує антикоагулянтний ефект надропарину, але деяка анти-Ха-активність залишається;
- ефективність надропарину значно нижча, ніж зареєстрована при передозуванні нефракціонованим гепарином;
- перед призначенням протаміну сульфату слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик, враховуючи його побічні ефекти (зокрема анафілактичний шок).

У такому разі нейтралізацію здійснюють за допомогою повільної внутрішньовенної ін'єкції протаміну (сульфату чи гідрохлориду).

Потрібна доза протаміну залежить від:

- введеної дози гепарину (100 антигепаринових одиниць протаміну нейтралізує активність 100 МО анти-Ха НМГ);
- часу, який минув після ін'єкції гепарину, із урахуванням якого дозу антидота можна знизити.

Повністю нейтралізувати анти-Ха-активність, однак, неможливо.

Крім того, через кінетику абсорбції НМГ така нейтралізація може мати транзиторий характер, тому потрібно розділити повну розраховану дозу протаміну на декілька ін'єкцій (від 2 до 4), які вводять протягом 24 годин.

Проковтування, навіть у великих дозах, НМГ (такі випадки не зареєстровані) теоретично не призводить до тяжких наслідків, оскільки абсорбція засобу на шлунковому та кишковому рівнях дуже низька.

## ***Побічні реакції.***

Побічні дії, наведені нижче, класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Застосовується така класифікація частоти виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$  та  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

### *Кров і лімфатична система*

Дуже часто: кровотечі різних локалізацій, що виникають переважно при:

- супутніх факторах ризику, таких як органічні ураження зі схильністю до кровоточивості, певні комбінації препаратів (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), літній вік, порушення функції нирок, недостатня маса тіла;
- недотриманні рекомендованого режиму терапії, особливо щодо тривалості лікування та доз, розрахованих на основі маси тіла пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтраспінальні гематоми можуть виникати при застосуванні НМГ під час спінальної анестезії, аналгезії чи епідуральної анестезії.

Рідко:

- тромбоцитопенія, існують два типи тромбоцитопенії:
- тип I зустрічається частіше – помірне зниження рівня тромбоцитів  $> 100000/\text{мм}^3$ , що розвивається рано (до 5-го дня терапії) і не вимагає припинення застосування лікарського засобу;
- рідкісні випадки тяжкої імуноалергічної гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) II типу, які іноді ускладнюються венозним або артеріальним тромбозом; її частота ще не встановлена (див. розділ «Особливості застосування»);
- тромбоцитоз (безсимптомне і оборотне підвищення рівня тромбоцитів).

Дуже рідко: гіпереозинофілія, окрема чи така, що супроводжується шкірними реакціями, оборотна при припиненні лікування.

#### *Імунна система*

Дуже рідко: алергічні реакції негайного типу (включаючи шкірні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм і навіть анафілактичний шок), які можуть у деяких випадках вимагати припинення лікування.

#### *Нервова система*

Невідомо: головний біль, мігрень.

#### *Метаболізм і розлади травлення*

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

#### *Гепатобіліарна система*

Часто: підвищення рівня 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.

*Скелетна мускулатура та сполучна тканина*

Неможливо виключити ризик остеопорозу, оскільки він виникає при тривалому лікуванні нефракціонованими гепаринами.

*Загальні порушення та зміни у місці введення.*

Дуже часто: гематома у місці введення.

Такі порушення посилюються, якщо недотримана належна техніка ін'єкції чи при використанні матеріалів для ін'єкцій, які не відповідають вимогам.

У деяких випадках можлива поява твердих вузликів, які відображають запальний процес і не означають осумкування гепарину. Ці вузлики зазвичай зникають через декілька днів і не вимагають припинення лікування.

Часто: реакції у місці введення (включаючи запалення, свербіж, еритему).

Більш рідко повідомлялося також про реакції гіперчутливості IV типу та реакції гіперчутливості уповільненого типу, які проявлялися у вигляді контактної екземи.

Рідко: кальциноз у місці введення.

Кальциноз частіше виникає у пацієнтів зі зміненим рівнем кальцію фосфату, наприклад, у випадку хронічної ниркової недостатності.

Дуже рідко: некроз шкіри у місці введення.

Таким реакціям можуть передувати пурпура чи болісні інфільтровані еритематозні бляшки. Лікування слід припинити негайно.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, що можуть бути пов'язані із застосуванням препарату. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення ризик/користь застосування лікарського засобу. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи повідомлень.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не змішувати з іншими препаратами.

**Упаковка.**

По 0,3 мл, по 0,4 мл, по 0,6 мл або по 0,8 мл препарату в попередньо наповнених шприцах, по 2 попередньо наповнених шприци в контурній чарунковій упаковці або блістері, по 5 контурних чарункових упаковок або блістерів у пачці картонній; по 5 попередньо наповнених шприців в контурній чарунковій упаковці або блістері, по 2 контурні чарункові упаковки або блістери у пачці картонній; по 1 попередньо наповненому шприцу в контурній чарунковій упаковці або блістері, по 1 контурній чарунковій упаковці або блістеру у пачці картонній.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

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

Україна, 08301, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, буд. 100.