

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### ГЕПАРИН-ФАРМЕКС (HEPARIN-PHARMEK)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину містить гепарину натрію 5000 МО;

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

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

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

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Гепарин є глікозамінгліканом (мукополісахаридом), який складається із сульфатованих залишків глюкозаміну та D-глюкуронової кислоти.

Гепарин – антикоагулянт прямої дії. У розчині гепарин має негативний заряд, що сприяє його взаємодії з білками, які беруть участь у процесі згортання крові. Гепарин зв'язується з антитромбіном III (кофактор гепарину) та інгібує процес згортання крові шляхом інактивації факторів II, VII, IX, X. При цьому нейтралізуються фактори, які активують згортання крові (калікрейні Iа, IIа, XIа, XIIа), порушується перехід протромбіну у тромбін. Коли процес тромбоутворення вже розпочався, великі кількості гепарину можуть гальмувати подальшу коагуляцію шляхом інактивації тромбіну і гальмування перетворення фібриногену у фібрин. Гепарин також запобігає утворенню стабільних фібринових згустків шляхом гальмування активації фібриностабілізуючого фактора. При парентеральному введенні гепарин уповільнює згортання крові, активує процес фібринолізу, пригнічує активність деяких ензимів (гіалуронідази, фосфатази, трипсину), уповільнюючи дію простагліцину на агрегацію тромбоцитів, спричинену дією аденозиндифосфату.

##### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного вливання максимальний рівень у плазмі крові досягається через кілька хвилин, після повільної внутрішньовенної інфузії – не пізніше ніж через 2-3 хв, після підшкірної – через 40-60 хв. Об'єм розподілу гепарину відповідає об'єму плазми крові і значною мірою підвищується при збільшенні дози препарату. Білки плазми крові при концентрації гепарину 2 МО/мл крові зв'язують до 95 % препарату, при більш високих концентраціях – менше. Гепарин частково метаболізується у печінці. Близько 20 % виявляється в сечі у формі незміненого гепарину та урогепарину (має активність 50 % активної речовини). Період біологічного напіврозпаду становить 1,32-1,72 години. Період напіввиведення з плазми крові становить 30-60 хв. При печінковій недостатності гепарин кумулюється. Гепарин не проникає у грудне молоко, погано проникає крізь плаценту.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

- Профілактика та лікування тромбоемболічних захворювань та їх ускладнень (гострий коронарний синдром, тромбози та емболії магістральних вен та артерій, судин мозку, очей і фаза синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, постійна форма мерехтіння передсердь з емболізацією);
- для попередження післяопераційних венозних тромбозів та емболій легеневої артерії (у режимі низького дозування) у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання, або у тих, хто через будь-які інші причини має ризик розвитку тромбоемболічної хвороби;
- для попередження згортання крові при лабораторних дослідженнях, діалізі, екстракорпоральному кровообігу, операціях на серці та судинах, прямому переливанні крові.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до гепарину та/або спирту бензилового; гемофілія; геморагічні діатези; підозра на гепаріноіндуковану імунну тромбоцитопенію; пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки; тяжка артеріальна гіпертензія; цироз печінки, що супроводжується варикозним розширенням вен стравоходу; тяжка ниркова та печінкова недостатність; бактеріальний ендокардит; менструація; нещодавно проведені хірургічні втручання, особливо нейрохірургічні та офтальмологічні; виразковий коліт; злоякісні новоутворення; геморагічний інсульт (перші 2-3 доби); черепно-мозкові травми; ретинопатія; крововилив у тканини ока; деструктивний туберкульоз легень; енцефаломаліяція; геморагічний панкреонекроз; кровотечі будь-якої локалізації (відкрита виразка шлунка, внутрішньочерепна кровотеча), за винятком геморагії, що виникла на ґрунті емболічного інфаркту легенів (кровохаркання) або нирок (гематурія); повторні кровотечі в анамнезі, незалежно від локалізації; підвищення проникності судин (наприклад при хворобі Верльгофа); стан шоку; загроза аборту.

Гепарин не можна застосовувати: пацієнтам, які вжили високі дози алкоголю; у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій; при гострих і хронічних лейкозах; апластичних і гіпопластичних анеміях; при гострій аневризмі серця та аорти; під час проведення операцій на головному або спинному мозку, очному яблуці, вухах; після проведення хірургічних операцій на ділянках, де розвиток кровотечі є небезпечним для життя пацієнта; при цукровому діабеті; при проведенні епідуральної анестезії під час пологів. Пацієнтам, яким застосовують гепарин з лікувальною метою, при проведенні планових хірургічних операцій протипоказана провідникова анестезія, оскільки застосування гепарину у рідкісних випадках може викликати епідуральні або спинномозкові гематоми, у результаті чого може розвинутися тривалий або необоротний параліч.

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

Антикоагулянти прямої та непрямої дії посилюють дію гепарину. Антигістамінні препарати та препарати дигіталісу, тетрацикліни, нікотин, нітрогліцерин, кортикотропін, тироксин послаблюють антикоагулянтну дію препарату. Засоби, що зменшують агрегацію тромбоцитів (ацетилсаліцилова кислота, декстрин, фенілбутазон, ібупрофен, метиндол, дипіридамо́л, гідроксихлорохін, фібринолітики, аскорбінова кислота, алкалоїди ріжків, індометацин, сульфінпіразон, пробенецид, цефалоспорини, кеторомолак, епопростинол, клопідогрель, тиклопідин, стрептокіназа, внутрішньовенне введення пеніцилінів, етакринової кислоти, цитостатиків), при одночасній терапії з гепарином можуть спричинити крововиливи, тому їх необхідно застосовувати дуже обережно. Ризик крововиливів також підвищується при комбінованій терапії гепарином з ульцерогенними, імунодепресивними та тромболітичними препаратами.

Гепарин може витіснити фенітоїн, хінідин, пропранолол, бензодіазепіни та білірубін з місць зв'язування з білками плазми крові. При одночасному застосуванні лужні лікарські засоби, енаприлат, трициклічні антидепресанти можуть зв'язуватися з гепарином, що призводить до взаємного зниження ефективності.

*Інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II:* можливий розвиток гіперкаліємії.

*Алкоголь:* одночасне вживання спиртних напоїв значно підвищує ризик розвитку кровотеч.

### ***Особливості застосування.***

При призначенні гепарину з лікувальною метою забороняється вводити препарат внутрішньом'язово. Слід уникати біопсій, епідуральних анестезій та діагностичних люмбальних пункцій.

З обережністю застосовувати пацієнтам, у яких раніше відзначалися реакції гіперчутливості до низькомолекулярних гепаринів.

Кількість тромбоцитів слід визначати перед початком лікування, у перший день лікування і через 3-4 дні протягом усього періоду призначення гепарину. Раптове зниження кількості тромбоцитів потребує негайної відміни препарату, а також подальшого дослідження з метою уточнення етіології тромбоцитопенії. При підозрі на гепаріноіндуковану тромбоцитопенію типу I або II лікування гепарином слід припинити. При переході з терапії гепарином на прийом непрямих антикоагулянтів гепарин можна відмінити лише тоді, коли непрямі антикоагулянти забезпечують збільшення протромбінового часу до терапевтичних меж не менше 2 днів поспіль.

З метою запобігання значній гіпокоагуляції потрібно зменшити дозу гепарину, не збільшуючи інтервалів між ін'єкціями.

Під час застосування гепарину рекомендується контролювати гематологічні показники, а також спостерігати за клінічним станом пацієнта, особливостями розвитку геморагічних ускладнень. У пацієнтів віком від 60 років гепарин може спричиняти геморагії, особливо у жінок та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Пацієнти, чутливі до білків тваринного походження, можуть бути чутливими і до гепарину.

При підозрі на реакцію гіперчутливості за кілька хвилин до введення повної дози слід повільно внутрішньовенно ввести розведену пробну дозу 1000 МО.

Особливої обережності слід дотримуватися протягом 36 годин після пологів.

У хворих на артеріальну гіпертензію слід контролювати артеріальний тиск.

У пацієнтів з цукровим діабетом, нирковою недостатністю, метаболічним ацидозом, підвищеною концентрацією калію у крові або тих, хто застосовує препарати калію, під час застосування препарату рекомендується постійно контролювати рівень калію у крові, зважаючи на збільшену небезпеку розвитку гіперкаліємії.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Гепарин не протипоказаний при вагітності. Препарат не проникає через плаценту. Хоча гепарин не проникає у грудне молоко, призначення його матерям, які годують груддю, в окремих випадках викликало швидкий (протягом 2-4 тижнів) розвиток остеопорозу та пошкодження хребта. Доцільність застосування препарату визначають індивідуально з урахуванням співвідношення користь для матері/ризик для плода.

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

Немає даних щодо впливу гепарину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Гепарин-Фармекс призначають у вигляді струминних або переривчастих внутрішньовенних чи підшкірних ін'єкцій. Перед призначенням препарату потрібно визначити час згортання крові, тромбіновий та активований парціальний тромбoplastиновий час, кількість тромбоцитів. Для розведення гепарину використовують тільки 0,9 % розчин натрію хлориду.

*Дорослим* при гострому тромбозі лікування розпочинають із внутрішньовенного введення 10000-15000 МО Гепарину-Фармекс, контролюючи згортання венозної крові, тромбіновий та активований парціальний тромбoplastиновий час. Після цього по 5000-10000 МО Гепарину-Фармекс вводять внутрішньовенно кожні 4-6 годин. При цьому адекватною вважається доза Гепарину-Фармекс, при якій час згортання крові подовжується у 2,5-3 рази, а активований парціальний тромбoplastиновий час – у 1,5-2 рази.

Для профілактики гострого тромбозу Гепарин-Фармекс вводять підшкірно по 5000 МО кожні 6-8 годин.

При першій фазі синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) у дорослих гепарин застосовують підшкірно тривалий час у добовій дозі 2500-5000 МО з контролем тромбінового часу. За 1-2 доби до відміни Гепарину-Фармекс добову дозу поступово знижують.

Під час операції на відкритому серці з підключенням апарату екстракорпорального кровообігу пацієнтам вводять Гепарин-Фармекс у початковій дозі не менше 150 МО на 1 кг маси тіла. Коли процедура триває менше 60 хвилин, призначають дозу 300 МО/кг, а коли процедура триває більше 60 хвилин, призначають 400 МО/кг.

З профілактичною метою Гепарин-Фармекс вводять підшкірно у дозі 5000 МО за 2 години до операції, потім по 5000 МО кожні 6-8 годин протягом 7 днів.

Як доповнення до стрептокінази Гепарин-Фармекс по 5000 МО 3 рази на добу або 10000-12500 МО 2 рази на добу показаний при підвищеному ризику розвитку тромболітичних ускладнень у хворих:

– при повторному інфаркті міокарда;

– з постійною формою мерехтіння передсердь з емболізацією.

При гострому коронарному синдромі (нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда) спочатку струминно внутрішньовенно вводять 5000 МО Гепарину-Фармекс, потім переходять на внутрішньовенне краплинне введення препарату зі швидкістю 1000 МО/год. Швидкість інфузії необхідно підбирати таким чином, щоб протягом перших 2-3 діб підтримувати активований парціальний тромбoplastиновий час на рівні у 1,5-2 рази більшому, ніж його нормальне значення.

Дітям Гепарин-Фармекс призначають за такою схемою: початкова доза становить 50 МО/кг (внутрішньовенна ін'єкція/інфузія), підтримувальна доза – 100 МО/кг кожні 4 години. Середня добова доза для дітей становить 300 МО/кг.

Немовлятам призначають від 2 до 10 МО/кг/год внутрішньовенно (постійно або переривчасто). Підшкірно немовлятам гепарин вводять у добовій дозі 200-300 МО/кг, розподіляючи її на 4-6 ін'єкцій.

У всіх випадках при застосуванні Гепарину-Фармекс за 1-3 дні до його відміни призначають непрямі антикоагулянти.

### *Діти.*

Дітям дози призначають відповідно до маси їх тіла. Не застосовують недоношеним дітям та новонародженим. Можливий розвиток алергічних реакцій, у тому числі токсичних, у дітей до 3 років.

### **Передозування.**

При передозуванні можливе виникнення кровотеч. При незначних кровотечах буває достатнім зменшити дозу препарату або тимчасово припинити його введення. При значних кровотечах слід терміново відмінити введення гепарину та призначити антидот – 1 % розчин протаміну сульфату (вводити повільно внутрішньовенно) із розрахунку, що 1 мг протаміну сульфату нейтралізує 85 МО гепарину.

### **Побічні реакції.**

До найбільш розповсюджених побічних реакцій належать крововиливи, підвищення рівня печінкових ферментів, оборотна тромбоцитопенія та різні дерматологічні порушення. Також повідомлялося про поодинокі випадки генералізованих алергічних реакцій, некрозу шкіри та пріапізму.

*З боку системи крові:* тромбоцитопенія I і II типу, епідуральні та спинномозкові гематоми.

*З боку психіки:* депресія.

*З боку нервової системи:* головний біль.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових трансаміназ (АЛТ і АСТ), лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтрансферази та гіперліпідемія (ці порушення є оборотними і зникають при відміні препарату).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висипання (еритематозні, макулопапульозні), кропив'янка, свербіж, свербіж і печіння на шкірі стоп, некроз шкіри, мультиформна еритема, алопеція.

*З боку кістково-м'язової системи:* остеопороз, демінералізація кісток.

*З боку статевої системи:* пріапізм.

*З боку імунної системи:* шкірні висипання, кон'юнктивіт, слезотеча, риніт, бронхоспазм, астма, тахіпное, ціаноз, алергічний ангіоспазм у кінцівках, анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок.

*З боку ендокринної системи та метаболізму:* гіпоальдостеронізм, гіперкаліємія, підвищення рівня тироксину, зниження рівня холестерину, підвищення рівня глюкози в крові.

*З боку серцево-судинної системи:* крововиливи та гематоми у будь-якому органі чи системі органів (підшкірні, внутрішньом'язові, заочеревинні, носові, внутрішньокишкові, шлункові, маткові).

*Реакції у місці введення:* подразнення, виразки, болючість, крововиливи, гематоми та атрофія у місцях ін'єкції.

*Інші:* нежить, гарячка.

Тромбоцитопенія як ускладнення терапії гепарином зустрічається у 6 % хворих. Вона може виникнути як прямий наслідок агрегації тромбоцитів під дією гепарину або внаслідок імунної реакції, коли антитіло вражає тромбоцити та ендотелій. Реакції першого типу, як правило, проявляються у легкій формі і зникають після припинення терапії, а реакції другого типу мають тяжкий характер. Унаслідок тромбоцитопенії можуть з'являтися некрози шкіри і тромбози в артеріях («білий тромб»), які супроводжуються рецидивом венозних тромбоемболій, розвитком гангрени, інфаркту міокарда, інсульту. При появі тяжкої тромбоцитопенії (зниження кількості тромбоцитів у 2 рази від початкової кількості) необхідно припинити застосування гепарину.

Може спостерігатися підвищення активності трансаміназ (АЛТ і АСТ), рівнів вільних жирних кислот і тироксину; оборотна затримка калію.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

**Несумісність.**

Добутаміну гідрохлорид і гепарин не дозволяється змішувати та вводити внутрішньовенно разом, оскільки утворюються хелатні комплекси.

**Упаковка.**

По 1 мл або 5 мл у флаконах, по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці. По 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

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

Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100.