

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ГЕПАРИН-БІОЛІК, розчин для ін'єкцій, 5000 МО/мл МНН – heparin

### VI. 2.1. Огляд епідеміології захворювання

Профілактика та лікування тромбоемболічних захворювань та їх ускладнень (гострий коронарний синдром, тромбози та емболії магістральних вен та артерій, судин мозку, очей, I фаза синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, постійна форма мерехтіння передсердь з емболізацією)

У поняття *гострого коронарного синдрому* входять нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда. Нестабільний перебіг стенокардії свідчить про велику ймовірність розвитку гострого інфаркту міокарда і про необхідність проведення невідкладних лікувальних заходів. Основна причина інфаркту міокарда – тромбоз коронарної артерії, наслідком чого є гостра невідповідність між потребою серцевого м'яза в кисні і поживних речовинах і їх доставкою. Відмічено сезонну та погодні залежності загострення серцево-судинної захворюваності з виникненням гострого інфаркту міокарда (зимово-весняний період). В Україні до 2025 р. прогнозована поширеність стенокардії зросте на 73,5%, первинна захворюваність на стенокардію – збільшиться на 61,1%, загальна захворюваність на гострий інфаркт міокарда – зросте на 24,0%.

Тромбоемболічні ускладнення (*тромбози*) є головною причиною захворюваності і смертності в розвинених країнах. Емболія зазвичай супроводжується спазмом судин, який виникає при різкому розтягуванні артерії емболом. *Тромбоемболія легеневої артерії* як причина смерті реєструється в 2-15%, будучи найчастішим легеневим ускладненням, частота якого перевищує летальність від інфаркту міокарда. Велику тромбогенну небезпеку становлять гострі і хронічні тромбофлебіти і варикозне розширення вен нижніх кінцівок, які є основним джерелом тромбоутворення і тромбоемболії, а також перенесені раніше тромбоемболії легеневої артерії і тромбози глибоких вен нижніх кінцівок.

*Тромбози судин мозку* - процес утворення тромбів в мозкових артеріях, мозкових венах і синусах твердої мозкової оболонки. Тромбоз мозкових артерій розвивається в більшості випадків у осіб зрілого та похилого віку, рідше – у осіб молодого віку; він є частою причиною ішемічного інсульту (інфаркту мозку). Тромботичні процеси можуть вражати не тільки артеріальну систему мозку, а й венозну. Венозні тромбози спостерігають при інсульті майже в 75% випадків.

*Тромбози судин очей.* 60-70% всієї судинної патології ока становить тромбоз центральної вени сітківки та її гілок. Розвитку тромбозу сітківки очей сприяє наявність цукрового діабету, гіпертонії і атеросклерозу. Але захворювання може виникнути й внаслідок наявності інфекційних хвороб, серед яких сепсис, грип, інфекції навколоносових пазух або ротової порожнини. Ускладнення – дегенерація, відшарування сітківки, вторинна глаукома, що ведуть до сліпоти.

*ДВЗ-синдром* (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання) – це порушення згортання крові, при якому в дрібних судинах (артеріолах, капілярах і венулах) утворюються тромби. На I стадії ДВЗ характеризується збільшенням гіперкоагуляції (підвищенням згортання крові) та внутрішньосудинної агрегації клітин крові, утворенням множинних мікротромбів. Частіше гострий ДВЗ-синдром уперше виявляють у момент появи численних геморагій у місцях ін'єкцій, нерідко виникають носові чи кишково-шлункові кровотечі, з'являються ознаки порушення мікроциркуляції в органах – легенях (ціаноз, хрипи), мозку (загальмованість), наднирникових залозах (повторні падіння артеріального тиску), печінці (біль у правому підребер'ї, жовтяниця).

*Фібриляція (мерехтіння) передсердь* є найбільш поширеним хронічним порушенням ритму серця, зустрічається у 1–2% людей в загальній популяції. На сьогоднішній день від цієї аритмії страждають понад 6 мільйонів європейців, і очікується, що за наступні 50 років

захворюваність на фібриляцію передсердь стане принаймні удвічі вищою, враховуючи постаріння населення. Поширеність фібриляції передсердь зростає з віком. Захворювання частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. Фібриляція передсердь – це порушення серцевого ритму, що характеризується відсутністю єдиного координованого збудження передсердь, тобто єдиного механічного їх скорочення. Фібриляція передсердь становить третину від усіх випадків госпіталізації з приводу серцевих аритмій. Головними причинами госпіталізацій при фібриляції передсердь є гострий коронарний синдром, погіршення перебігу серцевої недостатності, тромбоемболічні ускладнення. При постійній фібриляції передсердь пацієнт (і лікар) визнають постійну наявність аритмії. Фібриляція передсердь асоційована з підвищеним ризиком смерті, інсульту та інших тромбоемболічних подій. На сьогоднішній день лише антитромботична терапія довела свою здатність знижувати ризик випадків смерті, асоційованих з фібриляцією передсердь.

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

Післяопераційні тромбоемболічні ускладнення – одна з актуальних проблем медицини. На фоні загального зниження післяопераційних ускладнень у хірургічних стаціонарах тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії залишаються домінуючими післяопераційними ускладненнями та однією з основних причин летальних наслідків. За наявності супутньої патології (інфаркту, інсульту) тромбоз глибоких вен може виникати у 24-42% хірургічних хворих. Летальність внаслідок тромбоемболії легеневої артерії після загальнохірургічних операцій становить 5% випадків та 23,7% – після ортопедичних операцій.

При хірургічних втручаннях на черевній порожнині та операціях на грудній клітині тромбоз глибоких вен зустрічається у кожного третього пацієнта. У терапевтичних стаціонарах тромбози вен виникають у 17% хворих, а при інфаркті міокарда вони виявляються в 22% випадків. Складність проблеми полягає в безсимптомному перебігу ускладнень, що спостерігається у 80% випадків тромбозу. Тромбози – найбільш часте ускладнення і друга за частотою причина смерті хворих зі злоякісними новоутвореннями. Частота ризику виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень збільшується у 6 разів при хіміотерапії, а при гормональній терапії ризик зростає в 2-5 разів.

Попередження згортання крові при лабораторних дослідженнях, діалізі, екстракорпоральному кровообігу, операціях на серці та судинах, прямому переливанні крові

Основним видом біологічного матеріалу, який піддається аналізу в клініко-діагностичній лабораторії, є кров. Цілісна кров – це проба венозної, артеріальної або капілярної крові, в якій концентрація і властивості клітинних і внутрішньоклітинних компонентів залишаються відносно незмінними в порівнянні зі станом *in vivo* (в організмі). Додавання антикоагулянтів (препаратів, які гальмують процес згортання крові та/або плазми) в краплю цільної крові стабілізує клітинні і внутрішньоклітинні компоненти на певний період часу, це забезпечує відсутність істотних змін досліджуваних компонентів перед аналітичним процесом.

Гемодіаліз зберігає життя хворим з хронічною нирковою недостатністю та запобігає формуванню ускладнень, забезпечуючи прийнятну його якість та соціальну адаптацію. Кількість хворих на термінальну стадію хронічної ниркової недостатності, яка потребує лікування методами ниркової замісної терапії (гемодіалізу тощо), стабільно збільшується майже до 7 % щорічно. Дифузія під час гемодіалізу здійснюється через штучну вибірково проникаючу мембрану, з одного боку якої знаходиться кров пацієнта, а з іншого – діалізуючий розчин. Даний метод застосовується при необхідності очищення крові при наступних патологічних станах: гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова

недостатність, отруєння отрутами і ліками, важкі порушення електролітного складу крові, отруєння спиртами.

*Штучний кровообіг* – це метод, що дозволяє тимчасово заміщати функцію серця і легенів за допомогою механічного та фізіологічного блоків апарату штучного кровообігу. Застосування штучного кровообігу зазвичай вимагається при кардіохірургічних операціях. До механічного блоку відноситься сам апарат штучного кровообігу, до фізіологічного блоку – одноразовий екстракорпоральний контур, основним вузлом якого є оксигенатор, що заміщає під час штучного кровообігу функцію легенів. Відкриття такого антикоагулянту, як гепарин, сприяло вирішенню проблем згортання і трансфузійних ускладнень при штучному кровообігу. Успішне проведення штучного кровообігу безпосередньо залежить від адекватної інтраопераційної медикаментозної антикоагуляції.

Переливання крові безпосередньо від донора хворому без стадій стабілізації та консервації називається *прямим методом переливання*. Таким методом можна переливати тільки цільну кров і застосовувати його можна лише за відсутності компонентів крові. Шлях введення – тільки внутрішньовенний. Технологія застосування цього методу не передбачає використання фільтрів під час переливання, що суттєво збільшує ризик попадання в кров'яне русло реципієнта мікротромбів, котрі неминуче утворюються в системі для переливання і можуть бути причиною виникнення тромбоемболії легеневої артерії. Ця обставина обмежує показання до прямого переливання крові. Його слід трактувати як вимушений лікувальний захід в екстремальній ситуації у разі розвитку раптової масивної крововтрати і відсутності в арсеналі лікаря запасів еритроцитів, свіжозамороженої плазми, кріопреципітату.

## **VI. 2.2. Резюме результатів лікування**

Лікарський засіб **Гепарин-Біолік** – це антикоагулянт прямої дії, що в якості діючої речовини містить гепарин натрію з високою молекулярною масою (нефракціонований гепарин) та призначений для профілактики та лікування тромбоемболічних захворювань та їх ускладнень (гострий коронарний синдром, тромбози та емболії магістральних вен та артерій, судин мозку, очей, I 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.

Клінічне дослідження ефективності даного препарату було проведено серед 32 хворих віком від 9 до 78 років з ураженням і пошкодженням судин кінцівок, мікроциркуляторного русла, а також у пацієнтів, які перенесли трансплантацію складних комплексів тканин з метою закриття гнійно-трофічних дефектів, що проходили стаціонарне лікування у відділенні мікросудинної та пластичної хірургії Інституту клінічної та експериментальної хірургії АМН України. Аналіз результатів досліджень проводився на підставі впливу дози на час згортання крові, наявності або відсутності ускладнень (гематоми) з боку післяопераційних ран. У всіх 32 випадках препарат добре переносився. Тільки у 1 пацієнта 9 років як ускладнення на застосування препарату відзначено підшкірну гематому в області післяопераційної рани. Не відмічено випадків гіперчутливості, непереносимості, алергічних реакцій при застосуванні препарату. Не було зареєстровано виражених змін коагулограми. Відзначено тенденцію зменшення протромбінового індексу.

Виходячи з результатів цього дослідження, разом з результатами досліджень, проведених із застосуванням нефракціонованого гепарину, які доступні з наукової літератури, можна зробити висновок, що ЛЗ **Гепарин-Біолік** є ефективним та при належному моніторингу – безпечним лікарським засобом при застосуванні за затвердженими показаннями.

### VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає невідомих даних щодо ефективності лікування.

### VI. 2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<b>Анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок</b>	<p>Анафілаксія – це системна потенційно загрозлива для життя реакція гіперчутливості негайного типу</p> <p>Анафілактоїдна реакція може розвинутиися при першому контакті з антигеном.</p> <p>Анафілактичний шок (АШ) – найбільш тяжкий прояв анафілаксії, це гостре порушення розподілу об'єму крові внаслідок алергічної реакції негайного типу, яка виникає після повторного контакту сенсibilізованого організму з алергеном, призводить до нестачі кровообігу та гіпоксії у всіх життєво важливих органах.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та суворе дотримання всіх правил та рекомендацій щодо застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування препарату у пацієнтів із відомою гіперчутливістю до гепарину та обережного застосування пацієнтам, у яких в анамнезі відзначалися реакції гіперчутливості до низькомолекулярних гепаринів та пацієнтам, чутливим до білків тваринного походження, які можуть бути чутливими і до гепарину.*</p> <p><i>Примітка.*</i>В інструкції для медичного застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> міститься інформація щодо заборони застосування препарату у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до гепарину (розділ «Протипоказання») та обережного застосування пацієнтам, у яких в анамнезі відзначалися реакції гіперчутливості до низькомолекулярних гепаринів, чутливих до білків тваринного походження (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>У випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із реакціями гіперчутливості, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних терапевтичних заходів.</p>
<b>Тромбоцитопенія</b>	<p>Гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ) є одним з ускладнень гепаринотерапії.</p> <p>Нефракціонований гепарин викликає транзиторну ГІТ у 10-20% пацієнтів і глибоку тромбоцитопенію в 5% випадків. ГІТ спостерігається у госпіталізованих пацієнтів в</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та суворе дотримання всіх правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> у пацієнтів із підозрою на гепариніндуковану імунну тромбоцитопенію та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи</p>

	<p>0,39% випадків та у пацієнтів, що піддаються кардіальним хірургічним процедурам – в 2-5% випадків.</p> <p>Ускладнення тромбоцитопенії: тромбози, некроз шкіри, гострі системні реакції аж до фатального кардіоваскулярного колапсу.</p>	<p>необхідність визначення кількості тромбоцитів перед початком та на протязі лікування, перехід з терапії гепарином на прийом непрямих антикоагулянтів, зменшення дози препарату, необхідність контролювання гематологічних показників під час лікування.*</p> <p><i>Примітка.*</i>В інструкції для медичного застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> міститься інформація щодо заборони застосування препарату у пацієнтів із підозрою на гепариніндуковану імунну тромбоцитопенію та щодо особливостей застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> (включаючи необхідність визначення кількості тромбоцитів перед початком та на протязі лікування, можливості переходу з терапії гепарином на прийом непрямих антикоагулянтів, зменшення дози препарату, необхідності контролювання гематологічних показників під час лікування) з метою попередження виникнення тромбоцитопенії (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>У випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із тромбоцитопенією, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних терапевтичних заходів.</p>
<p><b>Остеопороз</b></p>	<p>Остеопороз – це системне метаболічне захворювання, для якого характерне зниження кісткової маси і мікроструктурна перебудова, що призводять до підвищення крихкості кісткової тканини і ризику переломів.</p> <p>Вторинний остеопороз, пов'язаний із застосуванням гепарину, як правило, виникає після застосування гепарину у високих дозах та при його тривалому застосуванні.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та суворе дотримання всіх правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи обережне застосування гепарину матерям, які годують груддю у зв'язку з можливим розвитком остеопорозу.*</p> <p><i>Примітка.*</i>В інструкції для медичного застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> міститься інформація щодо обережного застосування гепарину матерям, які годують груддю у зв'язку з можливим розвитком остеопорозу (розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).</p> <p>У випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із остеопорозом, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних терапевтичних</p>

		заходів.
<b>Крововиливи</b>	<p>Основною побічною дією гепарину є крововиливи, які можуть мати серйозні наслідки і навіть привести до смерті. Важкі кровотечі спостерігаються приблизно у 4% пацієнтів з гострим венозним тромбозом/емболією, які отримують лікування гепарином.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та суворе дотримання всіх правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування при захворюваннях або медичних втручаннях, які можуть спровокувати виникнення крововиливів та є протипоказаннями для застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, попередження щодо обережного застосування у пацієнтів віком від 60 років та у пацієнтів з порушенням функції нирок, а також в післяопераційний та післяпологовий періоди.*</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи протипоказання до застосування, міститься в інструкції для медичного застосування ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> (розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).</p> <p>Також лікарям при призначенні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> необхідно враховувати особливості взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами для попередження можливого виникнення крововиливів.**</p> <p><i>Примітка.</i> **Інформація щодо ризику виникнення крововиливів при одночасній взаємодії ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> з рядом лікарських засобів, включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).</p> <p>У випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із крововиливами, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних терапевтичних заходів.</p>

<p><b>Токсичні або анафілактичні реакції на бензиловий спирт</b></p>	<p>Бензиловий спирт – це ароматичний спирт, що часто використовується в концентрації 0,9% в якості бактеріостатичного консерванту в лікарських засобах для парентерального застосування.</p> <p>Токсичність бензинового спирту зустрічається у новонароджених, особливо у дітей з низькою вагою при народженні.</p> <p>Пацієнти, які отримують високі дози гепарину, також більш піддаються розвитку токсичних реакцій на бензиловий спирт.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та суворе дотримання всіх правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування препарату при підвищеній чутливості до спирту бензинового та заборону застосування недоношеним дітям та новонародженим, а також попередження про можливість розвитку алергічних, у тому числі токсичних реакцій у дітей віком до 3 років.*</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування препарату при підвищеній чутливості до спирту бензинового та недоношеним дітям та новонародженим, а також попередження про можливість розвитку алергічних, у тому числі токсичних реакцій у дітей віком до 3 років – міститься в інструкції для медичного застосування препарату (розділи «Протипоказання», «Діти»).</p> <p>У випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із реакціями гіперчутливості на бензиловий спирт, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних терапевтичних заходів.</p>
<p><b>Гіперкаліємія</b></p>	<p>Гіперкаліємія визначається як стан, при якому концентрація калію в плазмі перевищує 5 ммоль/л. Гіперкаліємія, викликана застосуванням гепарину, є рідкісним, але серйозним ускладненням гепаринотерапії. Ниркова недостатність та серцево-судинні прояви – найбільш поширені наслідки гіперкаліємії.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та суворе дотримання всіх правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування препарату при тяжкій нирковій недостатності та необхідність частого контролювання рівня калію в крові у певній категорії хворих (з цукровим діабетом, нирковою недостатністю, метаболічним ацидозом, підвищеною концентрацією калію у крові або тих, хто застосовує препарати калію).*</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо правил та рекомендацій при застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b>, включаючи заборону застосування препарату при тяжкій нирковій недостатності, та необхідність частого контролювання рівня калію в крові у певній категорії хворих (з цукровим діабетом, нирковою недостатністю, метаболічним</p>

		<p>ацидозом, підвищеною концентрацією калію у крові або тих, хто застосовує препарати калію) – міститься в інструкції для медичного застосування препарату (розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»)</p> <p>Також лікарям при призначенні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> необхідно враховувати, що одночасне застосування препарату з інгібіторами АПФ та антагоністами ангіотензину II може призвести до розвитку гіперкаліємії.**</p> <p><i>Примітка.</i> **Інформація щодо можливості виникнення гіперкаліємії при одночасному застосуванні ЛЗ <b>Гепарин-Біолік</b> з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II – міститься в інструкції для медичного застосування (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).</p> <p>У випадку появи ознак або симптомів, що пов'язані із підвищенням рівня калію в крові, застосування препарату слід негайно припинити та взяти відповідних терапевтичних заходів.</p>
--	--	--

### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо
<b>Некроз шкіри</b>	Некроз шкіри, викликаний застосуванням гепарину, є рідкісним ускладненням ін'єкцій гепарину та виникає або на місці ін'єкції, або на віддалених ділянках, в яких відбувається загибель клітин шкіри (некроз) через недостатнє кровопостачання. Некроз після застосування гепарину рідко може нести загрозу життю пацієнта, якщо уражуються великі ділянки шкіри та якщо застосування гепарину негайно не припиняється і не замінюється відповідним антикоагулянтом. Як правило, припинення ін'єкцій гепарину швидко призводить до одужання.

### **ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Ризик	Що відомо
<b>Безпека керування автотранспортом або іншими механізмами при застосуванні гепарину</b>	Немає даних щодо впливу гепарину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.



#### **VI. 2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

У лікарського засобу **Гепарин-Біолік** є інструкція для його медичного застосування, що містить інформацію про застосування препарату, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

#### **VI. 2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ **Гепарин-Біолік** в післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **Гепарин-Біолік** за власною ініціативою.

#### **VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Не застосовно (перша версія ПУР).