ЛП-№(002691)-(РГ-RU) от 25.09.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ *Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.*

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дальфра-Про, 2500 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 7500 анти-Ха МЕ/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 10000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 12500 анти-Ха МЕ/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 15000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 18000 анти-Ха МЕ/0,72 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Дальфра-Про, 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: далтепарин натрия

Дальфра-Про, 2500 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 2500 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,2 мл раствора.

Дальфра-Про, 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 5000 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,2 мл раствора.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Дальфра-Про, 7500 анти-Ха МЕ/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 7500 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,3 мл раствора.

Дальфра-Про, 10000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 10000 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,4 мл раствора.

Дальфра-Про, 12500 анти-Ха МЕ/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 12500 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,5 мл раствора.

Дальфра-Про, 15000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 15000 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,6 мл раствора.

Дальфра-Про, 18000 анти-Ха МЕ/0,72 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 18000 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 0,72 мл раствора.

Дальфра-Про, 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц содержит 10000 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 1,0 мл раствора.

Каждая ампула содержит 10000 анти-Ха МЕ далтепарина натрия* в 1,0 мл раствора.

*Далтепарин натрия – низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 6000 дальтон. Получено из слизистой оболочки кишечника свиней.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Дальфра-Про применяется для лечения взрослых пациентов.

– Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью
- Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима)
- Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиографии (ЭКГ)
- Длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

*Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии*

Препарат Дальфра-Про вводится подкожно 1–2 раза в сутки. При этом можно сразу же начинать терапию непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К). Комбинированную терапию следует продолжать до тех пор, пока протромбиновый индекс не достигнет терапевтического значения (обычно это отмечается не ранее, чем через 5 дней). Лечение пациентов в амбулаторных условиях можно проводить в тех же дозах, которые рекомендуются при лечении в условиях стационара.

- При введении 1 раз в сутки – 200 МЕ/кг массы тела подкожно. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ. Мониторинг противосвертывающей активности препарата проводить не обязательно.
- При введении 2 раза в сутки – по 100 МЕ/кг массы тела подкожно. Мониторинг противосвертывающей активности можно не проводить, но следует иметь в виду, что он может потребоваться при лечении специальных групп пациентов (см. раздел 4.4). Рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме крови должна составлять 0,5–1 МЕ анти-Ха/мл.

*Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации*

Препарат Дальфра-Про следует вводить в артериальную часть диализатора или внутривенно, выбрав режим дозирования из приведенных ниже.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

*Пациенты с хронической почечной недостаточностью или пациенты без риска развития кровотечения*

Таким пациентам обычно требуется незначительная корректировка дозы, и потому у большинства пациентов нет необходимости осуществлять частый мониторинг уровня анти-Ха.

*При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации не более 4 часов*

Однократная струйная инъекция 5000 МЕ может быть введена внутривенно или в артериальную часть экстракорпоральной системы в начале процедуры. Альтернативно, внутривенно струйно от 30 до 40 МЕ/кг массы тела с последующим внутривенным капельным введением по 10–15 МЕ/кг/час.

Начальная доза 5000 МЕ для режима однократного струйного введения может корректироваться от сеанса к сеансу в зависимости от результатов предыдущего диализа; доза может быть увеличена или уменьшена с шагом 500 или 1000 МЕ анти-Ха до получения удовлетворительного результата (см. раздел 5).

*При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации более 4 часов*

Внутривенно струйно по 30–40 МЕ/кг массы тела с последующим внутривенным капельным введением по 10–15 МЕ/кг/час.

*Пациенты с острой почечной недостаточностью или пациенты с высоким риском развития кровотечения*

Внутривенное струйное введение 5–10 МЕ/кг массы тела с последующим внутривенным капельным введением по 4–5 МЕ/кг/час. У пациентов, которым гемодиализ проводится по поводу острой почечной недостаточности, препарат характеризуется более узким терапевтическим индексом, чем у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (в связи с чем им необходим адекватный мониторинг уровня анти-Ха). Рекомендованный максимальный уровень в плазме должен составлять 0,2–0,4 МЕ анти-Ха/мл.

*Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах*

Препарат Дальфра-Про следует вводить подкожно. Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется. При применении препарата в рекомендованных дозах максимальные концентрации в плазме составляют от 0,1 до 0,4 МЕ анти-Ха/мл.

*При проведении операций в общей хирургической практике*

*Пациенты с риском развития тромбоэмболических осложнений* – подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем после операции – подкожно по 2500 МЕ/сутки (каждое утро) в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме (обычно 5–7 дней).

*Пациенты с дополнительными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений (например, пациенты со злокачественными опухолями)* – препарат Дальфра-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Про следует применять в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме (обычно 5–7 дней или более).

а. при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ подкожно вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ подкожно каждый вечер после операции.

б. при начале профилактики в день проведения операции: 2500 МЕ подкожно за 2 часа до операции и 2500 МЕ подкожно через 8–12 часов, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня каждое утро вводят по 5000 МЕ подкожно.

*При проведении ортопедических операций (например, при операциях по эндопротезированию тазобедренного сустава)*

Препарат Дальфра-Про следует вводить в течение до 5 недель после операции, выбрав один из режимов дозирования, приведенных ниже:

а. при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ подкожно вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ подкожно каждый вечер после операции.

б. при начале профилактики в день проведения операции: 2500 МЕ подкожно за 2 часа до операции и 2500 МЕ подкожно через 8–12 часов, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня каждое утро – по 5000 МЕ подкожно.

в. при начале профилактики после операции: 2500 МЕ подкожно через 4–8 часов после операции, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня по 5000 МЕ подкожно в сутки.

*Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима)*

Препарат Дальфра-Про следует вводить подкожно по 5000 МЕ один раз в сутки обычно в течение 12–14 дней или дольше (у пациентов с продолжающимся ограничением подвижности). Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется.

*Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ*

Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется, но следует иметь в виду, что он может потребоваться при лечении специальных групп пациентов (см. раздел 4.4). Рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме должна составлять 0,5–1 МЕ анти-Ха/мл. Препарат Дальфра-Про вводят подкожно по 120 МЕ/кг массы тела каждые 12 часов. Максимальная доза не должна превышать 10000 МЕ каждые 12 часов. Одновременно, в случае отсутствия противопоказаний, целесообразно проводить терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе от 75 до 325 мг/сутки. Терапию следует продолжать до тех пор, пока клиническое состояние пациента не станет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

стабильным (обычно не менее 6 дней), или дольше (на усмотрение врача). Затем рекомендуется перейти к длительной терапии препаратом Дальфра-Про в постоянной дозе вплоть до проведения реваскуляризации (чрескожные вмешательства или аортокоронарное шунтирование).

Общая длительность терапии не должна превышать 45 дней.

Доза препарата Дальфра-Про подбирается с учетом пола и массы тела пациента:

– женщинам с массой тела менее 80 кг и мужчинам с массой тела менее 70 кг следует вводить по 5000 МЕ подкожно каждые 12 часов;
– женщинам с массой тела 80 кг и более и мужчинам с массой тела 70 кг и более следует вводить по 7500 МЕ подкожно каждые 12 часов.

*Длительное лечение с целью предотвращения рецидива венозных тромбоэмболий у пациентов со злокачественными новообразованиями*

- 1 месяц

200 МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ.

- 2–6 месяцев

150 МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки, используя шприцы с фиксированной дозой (таблица 1).

Таблица 1. Определение дозы препарата Дальфра-Про в зависимости от массы тела для периода лечения 2–6 месяцев.

| **Масса тела, кг** | **Доза препарата Дальфра-Про, МЕ** |
|---|---|
| ≤ 56 | 7500 |
| 57–68 | 10000 |
| 69–82 | 12500 |
| 83–98 | 15000 |
| ≥ 99 | 18000 |

*Тромбоцитопения* – в случае тромбоцитопении, развившейся на фоне проведения химиотерапии с количеством тромбоцитов < 50000/мкл, применение препарата Дальфра-Про должно быть приостановлено до повышения концентрации тромбоцитов свыше 50000/мкл. Для концентрации тромбоцитов от 50000/мкл до 100000/мкл доза препарата должна быть снижена на 17–33 % относительно начальной дозы, в зависимости от массы тела пациента (таблица 2). При восстановлении количества тромбоцитов до уровня ≥ 100000/мкл препарат следует применять в полной дозе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 2. Снижение дозы препарата Дальфра-Про при тромбоцитопении 50000/мкл – 100000/мкл.

| **Масса тела, кг** | **Планируемая доза препарата Дальфра-Про, МЕ** | **Сниженная доза препарата Дальфра-Про, МЕ** | **Снижение дозы, %** |
|---|---|---|---|
| ≤ 56 | 7500 | 5000 | 33 |
| 57–68 | 10000 | 7500 | 25 |
| 69–82 | 12500 | 10000 | 20 |
| 83–98 | 15000 | 12500 | 17 |
| ≥ 99 | 18000 | 15000 | 17 |

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек*

В случае почечной недостаточности с концентрацией креатинина в сыворотке крови, превышающей в 3 раза верхнюю границу нормы, доза препарата Дальфра-Про должна быть отрегулирована таким образом, чтобы поддерживать терапевтический уровень анти-Ха 1 МЕ/мл (диапазон 0,5–1,5 МЕ/мл), измеряемый в течение 4–6 часов после введения далтепарина натрия. Если уровень анти-Ха, ниже или выше терапевтического диапазона, доза препарата Дальфра-Про должна быть увеличена или снижена соответственно, а измерение анти-Ха должно быть повторено после введения 3–4 новых доз. Корректировка дозы должна производиться до достижения терапевтического уровня анти-Ха.

Дети

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлена. В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации по режиму дозирования у детей.

*Мониторинг анти-Ха-факторной активности у детей*

Для некоторых групп пациентов, получающих далтепарин натрия, например, для детей, необходимо рассмотреть целесообразность определения максимального уровня анти-Ха-активности приблизительно через 4 часа после введения препарата. При введении препарата один раз в сутки максимальный уровень анти-Ха-активности в общих случаях должен поддерживаться в пределах 0,5–1,0 МЕ/мл при измерении через 4 часа после введения. В случае нарушенной функции почек или ее физиологических изменений, например, у младенцев, обязателен тщательный мониторинг анти-Ха-активности. В

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

режиме профилактики уровень анти-Ха-активности в общих случаях должен поддерживаться в пределах 0,2–0,4 МЕ/мл.

Способ применения

***Препарат Дальфра-Про нельзя вводить внутримышечно!***

По всем показаниям препарат Дальфра-Про вводят подкожно за исключением предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе во время гемодиализа и гемофильтрации, когда препарат вводится внутривенно или в артериальную часть диализатора.

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к далтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам, или к гепарину натрия, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Установленная гепарин-индуцированная иммунная тромбоцитопения (тип II) в анамнезе или подозрение на ее наличие
- Кровотечение (клинически значимое, например, из органов желудочно-кишечного тракта на фоне язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, внутричерепные кровоизлияния)
- Выраженные нарушения системы свертывания крови
- Острый или подострый инфекционный эндокардит
- Недавние травмы или оперативные вмешательства на органах центральной нервной системы, органах зрения и/или слуха
- У пациентов, получающих терапию препаратом Дальфра-Про в лечебных дозах (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ), нельзя использовать локальную и/или регионарную анестезию при плановых хирургических вмешательствах

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

- Ранний послеоперационный период
- Тромбоцитопения
- Нарушения функций тромбоцитов
- Тяжелая печеночная или почечная недостаточность
- Неконтролируемая артериальная гипертензия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

– Гипертоническая или диабетическая ретинопатия

***Препарат Дальфра-Про нельзя вводить внутримышечно!***

В связи с риском гематомы следует избегать внутримышечного введения других лекарственных препаратов, если доза далтепарина натрия за 24 часа превышает 5000 МЕ.

При проведении нейроаксиальной анестезии (эпидуральной/спинальной анестезии) или при выполнении спинномозговой пункции у пациентов, которые получают терапию антикоагулянтами, или у которых планируется проводить антикоагулянтную терапию с применением низкомолекулярных гепаринов или гепариноидов для профилактики тромбоэмболических осложнений, существует повышенный риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, что в свою очередь может привести к длительному или постоянному параличу. Риск подобных осложнений повышается при использовании постоянных эпидуральных катетеров для введения анальгетиков или при одновременном применении лекарственных средств, воздействующих на гемостаз, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы функций тромбоцитов и другие антикоагулянты. Риск также возрастает при травмах и при повторных эпидуральных или люмбальных пункциях. В таких случаях пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления патологических неврологических симптомов. При выявлении неврологической патологии показано неотложное вмешательство (декомпрессия спинного мозга).

Установку или извлечение эпидурального или спинального катетера следует проводить через 10–12 часов после последнего применения препарата Дальфра-Про при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений; у лиц, получающих более высокие терапевтические дозы далтепарина натрия (100–120 МЕ/кг через каждые 12 часов или 200 МЕ/кг один раз в сутки), этот интервал должен составлять как минимум 24 часа. Необходимо обеспечивать исключительно тщательное периодическое наблюдение за состоянием пациента с целью выявления каких-либо симптомов и признаков неврологических нарушений (например, онемения или слабости в ногах, дисфункции кишечника или мочевого пузыря).

Отсутствуют клинические данные о применении далтепарина натрия у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, у которых также отмечались нарушения кровообращения, артериальная гипотензия или шок.

Рекомендуется проводить контроль числа тромбоцитов у пациентов до начала терапии далтепарином натрия, а затем регулярно в течение всего периода лечения. Особого внимания требуют пациенты, у которых при лечении далтепарином натрия отмечается

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

быстрое развитие тромбоцитопении, или же тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее 100000/мкл. В таких случаях рекомендуется провести тест *in vitro* на антитромбоцитарные антитела в присутствии гепарина или низкомолекулярных гепаринов. Если результат этого теста *in vitro* оказывается положительным или сомнительным, или тестирование вообще не было произведено, то лечение далтепарином натрия следует прекратить (см. раздел 4.3).

Далтепарин натрия вызывает лишь временное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени. Соответственно, увеличение дозы препарата с целью удлинения АЧТВ может привести к передозировке и развитию кровотечения. Удлинение АЧТВ следует рассматривать только как признак передозировки далтепарином натрия.

Для оценки противосвертывающей активности далтепарина натрия методом выбора является определение анти-Ха-активности хромогенным методом. В данном случае не следует использовать тесты для определения АЧТВ и тромбинового времени, поскольку эти тесты относительно нечувствительны к активности далтепарина натрия. Повышение дозы далтепарина натрия с целью увеличения АЧТВ может привести к возникновению кровотечения (см. раздел 4.9).

В проведении мониторинга противосвертывающей активности далтепарина натрия обычно нет необходимости, однако он может понадобиться при лечении особых групп пациентов: детей, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с низкой массой тела или с ожирением, беременных женщин, а также пациентов с повышенным риском развития кровотечения или рецидива тромбоэмболии.

Как и в случае со всеми антикоагулянтами, при применении далтепарина натрия существует риск системного кровотечения. Следует проявлять осторожность при лечении высокими дозами далтепарина натрия пациентов после хирургических вмешательств. После начала лечения необходимо постоянно отслеживать возможное развитие кровотечения у пациента путем регулярного физикального обследования пациента, тщательного исследования раневого отделяемого и периодического определения уровня гемоглобина и анти-Ха-активности.

Забор образцов крови для анализа активности далтепарина натрия следует производить в период, когда достигается максимальная концентрация препарата в плазме крови (через 3–4 часа после подкожной инъекции).

Далтепарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, приводя к гиперкалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом II типа, хронической почечной недостаточностью,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в крови или применяющих калийсберегающие препараты. Необходим контроль калия в крови у пациентов, относящихся к группам риска.

Единицы действия далтепарина натрия, нефракционированного гепарина, других низкомолекулярных гепаринов и синтетических полисахаридов не являются равноценными, поэтому при необходимости замены одного препарата другим требуется производить корректировку дозы.

Известно, что длительная терапия гепарином связана с риском развития остеопороза. Хотя подобный эффект не наблюдался при применении далтепарина натрия, риск развития остеопороза исключать нельзя.

У пациентов с тяжелой острой или хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) введение далтепарина натрия в профилактической дозе 5000 МЕ один раз в сутки не приводит к избыточной антикоагуляции ввиду отсутствия биоаккумуляции и, следовательно, не повышает риск кровотечений.

Оценить эффективность и безопасность применения далтепарина натрия для профилактики тромбоза искусственных клапанов сердца невозможно, поэтому применять препарат Дальфра-Про с такой целью не рекомендуется.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени необходимо снижение дозы препарата Дальфра-Про, а также регулярное мониторирование анти-Ха-активности.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, обычно требуется незначительная корректировка дозы препарата Дальфра-Про, а также мониторирование анти-Ха-активности.

У пациентов, получающих далтепарин натрия и находящихся на хроническом гемодиализе, коррекция дозы и, как следствие, контроль анти-Ха-активности в крови требуется реже.

У пациентов, проходящих сеанс гемодиализа в экстренном порядке, реакция может быть более нестабильной, а терапевтический индекс более узким, и поэтому мониторинг анти-Ха-активности у них должен быть более тщательным.

Нет необходимости отменять препарат Дальфра-Про у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и при наличии показаний к тромболитической терапии.

У пожилых пациентов (особенно у пациентов старше 80 лет) отмечается повышенный риск кровотечений при применении далтепарина натрия в терапевтических дозах. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг.

Высокие дозы препарата Дальфра-Про (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

без подъема сегмента ST на ЭКГ) следует применять с особой осторожностью у пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Дальфра-Про у пациентов с повышенным риском развития кровотечений; к этой группе относятся пациенты с тромбоцитопенией, нарушениями функций тромбоцитов, тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией.

*Взаимозаменяемость с другими антикоагулянтами*

Биологическую активность различных низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина или синтетических полисахаридов невозможно определить с помощью теста с простым сравнением доз различных препаратов. В связи с тем, что разные низкомолекулярные гепарины имеют разные свойства, их дозы требуют коррекции. Поэтому важно руководствоваться инструкцией по применению соответствующего препарата.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один шприц (одну ампулу), то есть, по сути, не содержит натрия.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, такими как тромболитические средства (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), непрямые антикоагулянты, антагонисты витамина К, НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.), ингибиторы функции тромбоцитов или декстран, антикоагулянтное действие далтепарина натрия может усиливаться (повышается риск кровотечения) (см. раздел 4.2).

Поскольку НПВП в терапевтических дозах снижают продукцию вазодилатирующих простагландинов и таким образом снижают почечный кровоток и почечную экскрецию, применять далтепарин натрия одновременно с данной группой препаратов необходимо с особой осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Однако в отсутствие конкретных противопоказаний пациентов с нестабильным заболеванием коронарной артерии (нестабильной стенокардией или Q-необразующим инфарктом миокарда) следует лечить низкими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Установлено, что гепарин взаимодействует с внутривенно вводимым нитроглицерином, пенициллином в высоких дозах, сульфинпиразоном, пробенецидом, а также этакриновой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

кислотой, цитостатиками, хинином, антигистаминными средствами, сердечными гликозидами, тетрациклиновыми антибиотиками, никотином при курении табака и аскорбиновой кислотой. В связи с этим взаимодействие этих веществ с далтепарином натрия также нельзя исключить.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность

Результаты исследований показали удовлетворительный уровень безопасности применения далтепарина натрия у беременных (низкая частота клинически значимых кровотечений, большая часть которых наблюдалась в послеродовом периоде; не выявлено случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении; диагностирован только один случай остеопороза; уровень самопроизвольных абортов и преждевременных родов соответствовал общепопуляционному; уровень врожденных аномалий не превышал среднее значение в общей популяции).

В эксперименте далтепарин натрия не оказывает тератогенного или фетотоксического действия. При применении у беременных женщин не было выявлено неблагоприятного влияния на течение беременности, а также на здоровье плода и новорожденного. При применении далтепарина натрия во время беременности риск неблагоприятного влияния на плод оценивается как низкий.

Однако, поскольку возможность неблагоприятного влияния все же нельзя полностью исключить, далтепарин натрия при беременности можно применять только при наличии четких показаний, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Рекомендуется с осторожностью применять препарат для лечения пациентов с повышенным риском возникновения кровотечения, например, женщин в послеродовом периоде (см. раздел 4.4).

Сообщалось о неэффективности терапии у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, получающих в качестве антикоагулянтной терапии низкомолекулярный гепарин в полной дозе. Достаточно полных исследований применения далтепарина натрия у беременных женщин с искусственными клапанами сердца не проводилось.

Лактация

Было установлено, что после приема профилактических доз далтепарина натрия в грудном молоке определялась небольшая активность анти-Ха, эквивалентная соотношению молоко/плазма < 0,025–0,224. Так как вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приеме внутрь с молоком матери очень мала,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

клиническое влияние небольшой антикоагулянтной активности на новорожденного неизвестно. Следует соблюдать осторожность при применении далтепарина натрия у кормящих матерей.

Фертильность

Имеющиеся в настоящий момент клинические данные не указывают на отрицательные эффекты далтепарина натрия на репродуктивную функцию. В исследованиях на животных не отмечено отрицательного влияния далтепарина натрия на фертильность, способность к копуляции и пери- и постнатальное развитие.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Влияние далтепарина натрия на способность управлять автомобилем или сложными механизмами систематически не оценивалось.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

Около 3 % пациентов, получавших далтепарин натрия в профилактических дозах, сообщали о развитии побочных эффектов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось и которые возможно были связаны с применением далтепарина натрия, приведены в следующей таблице с классификацией на основании системно-органных классов «СОК» и по частоте возникновения следующим образом: *часто* (≥ 1/100, но < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000, но < 1/100), *редко* (≥ 1/10000, но < 1/1000), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| **Часто** | **Нечасто** | **Редко** | **Неизвестно** |
|---|---|---|---|
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | | | |
| тромбоцито-пения легкой степени (I типа), обычно обратимая в ходе лечения | | | иммунная тромбоцито-пения, вызванная введением гепарина (II типа, с тромбо-тическими осложнениями или без них)* |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | | | |
| | реакции гиперчувстви-тельности | | анафилакти-ческие реакции* |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | | |
| | | | сообщалось о |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | случаях внутричерепных кровоизлияний, некоторые из которых закончились летальным исходом* |
| *Нарушения со стороны сосудов* | | | |
| кровотечение | | | |
| *Нарушения со стороны сердца* | | | |
| | | | тромбоз протезирован-ных клапанов сердца* |
| *Желудочно-кишечные нарушения* | | | |
| | | | сообщалось о случаях кровоизлияний в забрюшинное пространство, некоторые из которых закончились летальным исходом* |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | | |
| временное повышение активности «печеночных» трансаминаз | | | |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | | |
| | | некроз кожи | кожная сыпь* |
| | | временная алопеция | |
| *Общие нарушения и реакции в месте введения* | | | |
| подкожная гематома в месте инъекции | | | |
| боль в месте инъекции | | | |
| *Травмы, интоксикации и осложнения процедур* | | | |
| | | | спинальная или эпидуральная гематома* |

*невозможно установить по имеющимся данным (частота возникновения данного явления неизвестна)

Описание отдельных нежелательных реакций

Длительное лечение гепарином сопровождалось развитием остеопороза. Хотя при лечении далтепарином случаев остеопороза не наблюдалось, риск этой патологии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

исключить нельзя. Гепарин и низкомолекулярные гепарины могут подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, вызывая гиперкалиемию, в частности, у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, уже имеющимся метаболическим ацидозом, повышенным уровнем калия в плазме или принимающих калийсберегающие препараты. У пациентов с повышенным риском необходимо проводить определение уровня калия в плазме.

Дети

У детей ожидаются те же частота, виды и степень тяжести нежелательных реакций, что и у взрослых. Безопасность длительного применения далтепарина натрия у детей не установлена.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: + 7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: http://www.roszdravnadzor.gov.ru

**4.9. Передозировка**

Симптомы

Чрезмерная доза далтепарина натрия может приводить к геморрагическим осложнениям. Следует учитывать, что снижение артериального давления и снижение гематокрита могут свидетельствовать о скрытом кровотечении. В случае возникновения кровотечения применение препарата Дальфра-Про следует приостановить для оценки тяжести кровотечения и риска развития тромбов.

Лечение

Антикоагулянтный эффект далтепарина натрия можно устранить введением протамина сульфата. Однако протамин обладает ингибирующим действием на первичный гемостаз, в связи с этим его можно применять только в экстренных случаях. 1 мг протамина сульфата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

частично нейтрализует действие 100 МЕ (анти-Ха) далтепарина натрия (несмотря на то, что отмечается полная нейтрализация индуцированного увеличения времени свертывания крови, от 25 до 50 % анти-Ха-активности далтепарина натрия все же сохраняется).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина.

Код АТХ: B01AB04

Препарат Дальфра-Про является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом). Далтепарин натрия представляет собой низкомолекулярный гепарин, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации (с азотистой кислотой) гепарина натрия из слизистой оболочки тонкой кишки свиней и подвергнутый дополнительной очистке при помощи ионообменной хроматографии. Препарат состоит из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 6000 дальтон; при этом 90 % имеют молекулярную массу от 2000 до 9000 дальтон; степень сульфатирования – от 2 до 2,5 на дисахарид.

Фармакодинамические эффекты

Далтепарин натрия через антитромбин плазмы ингибирует активность фактора свертываемости крови Ха и тромбина. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора свертываемости крови Ха; на время свертывания крови препарат влияет незначительно. По сравнению с гепарином далтепарин натрия оказывает слабое действие на адгезию тромбоцитов и таким образом оказывает меньшее влияние на первичный гемостаз.

Дети

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлена. При применении далтепарина у пациентов этой категории необходим мониторинг анти-Ха-активности.

Прогнозируемость антикоагулянтного эффекта при подборе дозы у детей, скорректированной по массе тела, по-видимому, ниже, чем у взрослых, предположительно за счет изменения связывания препарата с белками плазмы.

### 5.2. Фармакокинетические свойства

Период полувыведения после внутривенного введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90 %; фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

У пациентов с уремией период полувыведения препарата увеличивается. Далтепарин натрия выводится главным образом через почки, однако биологическая активность фрагментов, выводящихся почками, недостаточно изучена. В моче определяется менее 5 % анти-Ха-активности. Клиренс анти-Ха-активности далтепарина из плазмы после однократного внутривенного введения препарата в виде болюса в дозе 30 и 120 МЕ (анти-Ха)/кг составил в среднем 24,6±5,4 и 15,6±2,4 мл/ч/кг соответственно, а период полувыведения 1,47±0,3 и 2,5±0,3 ч.

Особые группы пациентов

*Почечная недостаточность*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, период полувыведения анти-Ха активности после однократного внутривенного введения далтепарина в дозе 5000 МЕ составил 5,7±2,0 ч и был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Соответственно, у таких пациентов можно ожидать более выраженной кумуляции препарата.

Дети

Грудные дети в возрасте до 2–3 месяцев или с массой тела ниже 5 кг нуждаются в больших дозах низкомолекулярного гепарина на килограмм массы тела, вероятно, вследствие большего объема распределения у них. Другими объяснениями необходимости применения более высоких доз низкомолекулярного гепарина на килограмм массы тела у маленьких детей могут быть отличающаяся фармакокинетика гепарина и/или более низкое проявление антикоагулянтного действия гепарина у детей из-за сниженной концентрации антитромбина в плазме крови.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

### 6.2. Несовместимость

Препарат Дальфра-Про совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида (9 мг/мл) и 5 % раствором декстрозы (50 мг/мл).

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Хранить при температуре ниже 25 ºС. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 0,2 мл (2500 анти-Ха МЕ), 0,2 мл (5000 анти-Ха МЕ), 0,3 мл (7500 анти-Ха МЕ), 0,4 мл (10000 анти-Ха МЕ), 0,5 мл (12500 анти-Ха МЕ), 0,6 мл (15000 анти-Ха МЕ), 0,72 мл (18000 анти-Ха МЕ), 1,0 мл (10000 анти-Ха МЕ) препарата в шприцы стеклянные из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 1 мл, градуированные или без градуировки, с пластиковым поршнем и плунжером из бромбутиловой или хлорбутиловой резины.

По 1,0 мл (10000 анти-Ха МЕ) препарата в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 1 мл или 2 мл.

На каждую ампулу, шприц наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 шприцев (все дозировки и объемы) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной с покрытием или без покрытия.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 контурных ячейковых упаковок (по 1 шприцу) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 5, 10 контурных ячейковых упаковок (по 2 шприца) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 5 контурных ячейковых упаковок (по 3 шприца) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки (по 5 шприцев) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1 контурную ячейковую упаковку (4, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 шприцев) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1 или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку (по 1 ампуле) или 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки (по 5 ампул) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными законодательством требованиями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12364
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Дальфра-Про доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.