

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гепарин, 5000 МЕ/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гепарин натрия.

Каждый мл раствора содержит 5000 МЕ гепарина натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт – 9,0 мг, 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 светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен) и тромбоз эмболии легочной артерии;
- профилактика и лечение тромбоз эмболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий;
- профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в том числе ассоциированных с митральными пороками сердца);
- лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС- синдрома));
- острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоз эмболий;

- профилактика и лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в том числе при гемолитико-уремическом синдроме, гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;
- профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе;
- обработка периферических венозных катетеров.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза гепарина натрия, вводимого в лечебных целях, обычно составляет 5000 МЕ и вводится внутривенно, после чего лечение продолжают, используя подкожные инъекции или внутривенные инфузии.

Поддерживающие дозы определяют в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии назначают по 1000-2000 МЕ/ч (24000- 48000 МЕ/сут), разводя гепарин натрия 0,9 % раствором натрия хлорида;
- при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000-10000 МЕ гепарина натрия каждые 4-6 часов;
- при подкожном введении вводят каждые 12 часов по 15000-20000 МЕ или каждые 8 часов по 8000-10000 МЕ.

Лабораторный мониторинг эффективности и безопасности терапии гепарином натрия

Дозу гепарина натрия необходимо корректировать на основании лабораторных показателей свертываемости крови. При применении гепарина натрия необходимо контролировать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или время свертывания крови (ВСК). Вводимая доза гепарина натрия считается адекватной, если АЧТВ в 1,5-2,0 раза превышает нормальные значения или если ВСК пациента в 2,5-3,0 раза выше контрольных значений.

При непрерывной внутривенной инфузии гепарина натрия рекомендуется определить исходное АЧТВ, затем определять АЧТВ каждые 4 часа с последующим увеличением или уменьшением скорости инфузии гепарина натрия до достижения целевого уровня АЧТВ (в 1,5-2,0 раза выше нормы), в дальнейшем определять АЧТВ каждые 6 часов.

При болюсном внутривенном введении гепарина натрия рекомендуется определить исходное АЧТВ, затем определять АЧТВ перед каждым болюсным введением с последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы гепарина натрия.

При подкожном введении гепарина натрия рекомендован контроль АЧТВ через 4-6 часов после инъекции с последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы гепарина натрия.

При применении гепарина натрия в низких дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений контролировать АЧТВ не обязательно.

Непрерывная внутривенная инфузия является наиболее эффективным способом применения гепарина натрия, лучшим, чем регулярные (периодические) инъекции, т.к. обеспечивает более стабильную гипокоагуляцию и реже вызывает кровотечения.

Применение гепарина натрия в особых клинических ситуациях

Первичная чрескожная коронарная ангиопластика при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 70-100 МЕ/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов) или в дозе 50-60 МЕ/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов).

Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 60 МЕ/кг (максимальная доза 4000 МЕ), с последующей внутривенной инфузией в дозе 12 МЕ/кг (не более 1000 МЕ/ч) в течение 24-48 часов. Целевой уровень АЧТВ - 50-70 секунд, что в 1,5-2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ - через 3, 6, 12 и 24 часа после начала терапии.

Профилактика тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств с применением низких доз гепарина натрия

Гепарин натрия вводится подкожно, глубоко в складку кожи живота в начальной дозе 5000 МЕ за 2 часа до начала операции. В послеоперационном периоде: по 5000 МЕ каждые 8-12 часов в течение 7 дней или до полного восстановления подвижности пациента (в зависимости от того, что наступит раньше). При применении гепарина натрия в низких дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений контролировать АЧТВ не обязательно.

При профилактике тромбообразования в послеоперационном периоде первую инъекцию необходимо осуществлять за 1-2 часа до начала операции; в послеоперационном периоде вводить в течение 7-10 дней, а в случае необходимости - более длительное время.

Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием системы экстракорпорального кровообращения: начальная доза гепарина натрия - не менее 150 МЕ/кг. Далее гепарин натрия вводится путем непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 15-25 капель/мин по 30000 МЕ на 1 л инфузионного раствора. Общая доза обычно составляет 300 МЕ/кг (если предполагаемая продолжительность операции менее 60

минут) или 400 МЕ/кг (если предполагаемая продолжительность операции 60 и более минут).

Применение при гемодиализе

Начальная доза гепарина натрия - 25-30 МЕ/кг (или 10000 МЕ) внутривенно болюсно, затем непрерывная инфузия гепарина натрия 20000 МЕ/100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1500-2000 МЕ/ч (если иное не указано в руководстве по применению систем для гемодиализа).

Переход на терапию варфарином

Для обеспечения устойчивого антикоагулянтного действия варфарина следует продолжить терапию гепарином натрия в полной дозе до тех пор, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень МНО (международное нормализованное отношение). После этого введение гепарина натрия необходимо прекратить.

Переход на терапию дабигатраном

Непрерывное внутривенное введение гепарина натрия следует прекратить сразу же после приема первой дозы дабигатрана. При дробном внутривенном введении пациент должен принять внутрь первую дозу дабигатрана за 1-2 часа до запланированного введения очередной дозы гепарина натрия.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У женщин старше 60 лет гепарин натрия может увеличить кровоточивость, в связи с чем, доза гепарина натрия у данной категории больных должна быть снижена.

Дети

Адекватные контролируемые исследования применения гепарина натрия у детей не проводились. Представленные рекомендации основаны на клиническом опыте.

Начальная доза: 75-100 МЕ/кг внутривенно болюсно в течение 10 минут.

Поддерживающая доза: дети в возрасте 1-3 месяцев - 25-30 МЕ/кг/ч (800 МЕ/кг/сутки), дети в возрасте 4-12 месяцев - 25-30 МЕ/кг/ч (700 МЕ/кг/сутки), дети старше 1 года - 18- 20 МЕ/кг/ч (500 МЕ/кг/сутки) внутривенно капельно.

Дозу гепарина натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60-85 секунд).

Гепарин противопоказан новорожденным, в особенности недоношенным или имеющим низкую массу тела (так как в состав препарата входит бензиловый спирт). (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Гепарин натрия вводят подкожно, внутривенно, болюсно или капельно.

Гепарин натрия назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде регулярных внутривенных инъекций, а также подкожно (в область живота).

Гепарин натрия нельзя вводить внутримышечно из-за риска развития интрамышечных гематом.

Обычным местом для подкожных инъекций является переднелатеральная стенка живота (в исключительных случаях вводят в верхнюю область плеча или бедра), при этом используют тонкую иглу, которую следует вводить глубоко, перпендикулярно, в складку кожи, удерживаемую между большим и указательным пальцами до окончания введения раствора. Следует каждый раз чередовать места введения (во избежание формирования гематомы).

Первую инъекцию необходимо осуществлять за 1-2 часа до начала операции; в послеоперационном периоде - вводить в течение 7-10 дней, а в случае необходимости - более длительное время.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гепарину натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) (с тромбозом или без него) в анамнезе или в настоящее время;
- кровотечение (за исключением тех случаев, когда польза применения гепарина натрия превышает потенциальный риск);
- беременность и период грудного вскармливания;
- недоношенные и новорожденные, в особенности имеющие низкую массу тела (так как в состав препарата входит бензиловый спирт, который может вызвать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациентам с поливалентной аллергией (в том числе, бронхиальная астма).

При патологических состояниях, ассоциирующихся с повышенным риском кровотечений, таких как:

- заболевания сердечно-сосудистой системы: острый и подострый инфекционный эндокардит, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, расслаивание аорты, аневризма сосудов головного мозга;
- эрозивно-язвенные поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), варикозное расширение вен пищевода при циррозе печени и других заболеваниях, длительное использование желудочных и тонкокишечных дренажей, язвенный колит, геморрой;

- заболевания органов кроветворения и лимфатической системы: лейкоз, гемофилия, тромбоцитопения, геморрагический диатез;
- заболевания центральной нервной системы (ЦНС): геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма;
- злокачественные новообразования;
- врожденный дефицит антитромбина III и заместительная терапия препаратами антитромбина III (для снижения риска кровотечений необходимо использовать меньшие дозы гепарина).

Прочие физиологические и патологические состояния: период менструации, угрожающий аборт, ранний послеродовой период, тяжелые заболевания печени с нарушением белково-синтетической функции, хроническая почечная недостаточность, недавно перенесенное хирургическое вмешательство на глазах, головном или спинном мозге, недавно проведенная спинальная (люмбальная) пункция или эпидуральная анестезия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, васкулиты, детский возраст до 3-х лет (входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной токсических и анафилактикоидных реакций), пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

Применение гепарина натрия возможно в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск.

Особые указания

Лечение большими дозами рекомендуется проводить в условиях стационара.

Контроль числа тромбоцитов следует проводить перед началом лечения, в первый день лечения и через короткие интервалы в течение всего периода назначения гепарина натрия, особенно между 6 и 14 днем после начала лечения. Следует немедленно прекратить лечение при резком снижении числа тромбоцитов (см. раздел 4.8.).

Резкое снижение числа тромбоцитов требует дальнейшего исследования на предмет выявления иммунной ГИТ. Если таковая имеет место, пациенту следует сообщить, что ему нельзя применять гепарин натрия в будущем (даже низкомолекулярный гепарин). Если имеется высокая вероятность гепарин- индуцированной иммунной тромбоцитопении, гепарин натрия следует немедленно отменить. При развитии иммунной ГИТ у пациентов, получающих гепарин натрия по поводу тромбоэмболической болезни или в случае развития тромбоэмболических осложнений, следует применять другие антикоагулянтные средства.

Пациенты с иммунной ГИТ (синдром образования белого тромба) не должны подвергаться гемодиализу с гепаринизацией. При необходимости, у них должны использоваться альтернативные методы лечения почечной недостаточности.

Во избежание передозировки необходимо постоянно следить за клиническими симптомами,

указывающими на возможную кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т.п.). У пациентов с отсутствием реакции на гепарин натрия или требующих назначения высоких доз гепарина натрия необходимо контролировать уровень антитромбина III.

Резистентность к гепарину натрия часто наблюдается при лихорадке, тромбозах, тромбозах, инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, а также после хирургических вмешательств и при дефиците антитромбина III. В таких ситуациях требуется более тщательный лабораторный мониторинг (контроль АЧТВ). У женщин старше 60 лет гепарин натрия может увеличить кровоточивость, в связи с чем, доза гепарина натрия у данной категории больных должна быть снижена.

При применении гепарина натрия у пациентов с артериальной гипертензией следует регулярно контролировать артериальное давление.

Перед началом терапии гепарином натрия всегда должно проводиться исследование коагулограммы, за исключением использования низких доз.

Следует избегать внутримышечного введения гепарина натрия (из-за возможного возникновения гематом). Следует так же по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и эпидуральной анестезии и диагностических люмбальных пункций на фоне применения гепарина натрия.

Если возникает массивное кровотечение, следует отменить гепарин натрия и исследовать показатели коагулограммы. Если результаты анализа в пределах нормы, то вероятность развития данного кровотечения вследствие применения гепарина натрия минимальна.

Изменения в коагулограмме имеют тенденцию к нормализации после отмены гепарина натрия.

Раствор гепарина натрия может приобрести светло-желтый оттенок, что не меняет его активности или переносимости.

Вспомогательные вещества

Препарат Гепарин, 5000 МЕ/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения, содержит менее 1 ммоль (23 мг) на 1 мл раствора, то есть, по сути, не содержит натрия.

В состав препарата входит бензиловый спирт - 9,0 мг на 1 мл раствора (менее 90 мг/сут), который противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызвать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Из-за потенциально возможной преципитации активных ингредиентов гепарин натрия не должен смешиваться с другими лекарственными средствами.

Фармацевтическое взаимодействие

Раствор гепарина натрия совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Раствор гепарина натрия несовместим со следующими растворами лекарственных средств: алтеплазы, амикацина, амиодарона, ампициллина натрия, бензилпенициллина натрия, ципрофлоксацина, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина, диазепама, добутамина, доксорубицина гидрохлорида, дроперидола, эритромицина, гентамицина сульфата, галоперидола лактата, гиалуронидазы, гидрокортизона натрия сукцината, декстрозы (глюкозы), идарубицина, канамицина сульфата, метициллина натрия, нетилмицина сульфата, опиоидов, окситетрациклина гидрохлорида, полимиксина В сульфата, промазина гидрохлорида, прометазина гидрохлорида, стрептомицина сульфата, сульфафуразола диэтаноламина, тетрациклина гидрохлорида, тобрамицина сульфата, цефалотина натрия, цефалоридина, ванкомицина гидрохлорида, винбластина сульфата, лабеталола гидрохлорида, никардипина гидрохлорида.

Фармакокинетическое взаимодействие

Гепарин натрия вытесняет фенитоин, хинидин, пропранолол и производные бензодиазепина из мест их связывания с белками плазмы крови, что может приводить к усилению фармакологического действия указанных препаратов. Гепарин натрия связывается и инактивируется протамином натрия, полипептидами, имеющими щелочную реакцию, а также трициклическими антидепрессантами.

Фармакодинамическое взаимодействие

Антикоагулянтное действие гепарина натрия усиливается при одновременном применении с другими лекарственными средствами, влияющими на гемостаз, в т.ч. с антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин, дипиридамол, эпопростенол/простагландины), антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар), тромболитическими препаратами (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), нестероидными противовоспалительными препаратами (фенилбутазон, ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.), глюкокортикостероидами и декстраном, в результате чего повышается риск кровотечений. Кроме того, антикоагулянтное действие гепарина натрия может усиливаться при совместном применении с гидроксихлорохином, сульфипиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками, цефамандолом, цефотетаном, вальпроевой кислотой, пропильтиоурацилом.

Перед любыми хирургическими вмешательствами с применением гепарина натрия, не менее чем за 5 дней должны быть отменены пероральные антикоагулянты и антиагреганты, т.к. они могут усиливать кровоточивость во время операций или в послеоперационном периоде.

Антикоагулянтное действие гепарина натрия уменьшается при одновременном применении с АКТГ, антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

Гепарин натрия может уменьшать фармакологическое действие АКТГ, глюкокортикостероидов и инсулина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гепарин натрия противопоказано при беременности в связи с наличием в составе бензилового спирта (см. раздел 4.3).

В случае необходимости применения следует использовать другие препараты гепарина натрия, не содержащие в качестве вспомогательного вещества бензиловый.

Гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер. До настоящего времени отсутствуют данные, указывающие на возможность пороков развития плода вследствие применения гепарина натрия во время беременности; отсутствуют также результаты экспериментов на животных, которые указывали бы на эмбрио- или фетотоксическое действие гепарина натрия. Однако имеются данные о повышении риска преждевременных родов и самопроизвольных абортов, связанных с кровотечением. Необходимо учесть вероятность возникновения осложнений при применении гепарина натрия у беременных женщин с сопутствующими заболеваниями, а также у беременных, получающих дополнительное лечение.

Ежедневное применение высоких доз гепарина натрия в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у беременных женщин. Поэтому непрерывное применение высоких доз гепарина натрия не должно превышать 3 месяцев.

Эпидуральная анестезия не должна применяться у беременных женщин, которым проводится антикоагулянтная терапия. Антикоагулянтная терапия противопоказана при угрозе возникновения кровотечения, например, при угрожающем аборте.

Лактация

Применение препарата Гепарин натрия в период грудного вскармливания противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта. (см. раздел 4.3.).

В случае необходимости применения в период грудного вскармливания следует использовать другие препараты гепарина натрия, не содержащие в качестве вспомогательного вещества бензиловый спирт.

Гепарин натрия не выделяется с грудным молоком.

Ежедневное применение высоких доз гепарина натрия в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин.

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

Гепарин натрия в большинстве случаев не оказывает существенного влияния на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. В случае возникновения побочных реакций со стороны ЦНС (головокружение, головная боль) пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте развития в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Геморрагические осложнения: развиваются очень часто. Наиболее типичными являются кровотечения из органов ЖКТ, мочевыводящих путей, из мест введения гепарина натрия, из послеоперационных ран, а также кровоизлияния в областях, подвергающихся давлению. Также могут развиваться кровоизлияния в другие внутренние органы, в том числе в надпочечники (с развитием острой надпочечниковой недостаточности), забрюшинное пространство, яичники. Более частое возникновение кровотечений отмечается у пациентов старше 60 лет (особенно у женщин).

Аллергические реакции: нечасто - гиперемия кожи, сыпь, кожный зуд и ощущение жжения в подошвах, боли в конечностях, гипертермия, крапивница, ринит, конъюнктивит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек; очень редко - анафилактический шок.

Реакции в месте введения: часто - раздражение, болезненность, гиперемия тканей, незначительная гематома и изъязвления в месте инъекций; нечасто - гистаминоподобные реакции (включая некроз кожи в месте инъекции); очень редко - кальциноз мягких тканей в месте введения (преимущественно у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью).

ГИТ: тяжелая иммунная реакция, обусловленная образованием антител и приводящая к необратимой агрегации тромбоцитов. Может развиваться как на фоне терапии гепарином (редко), так и в течение нескольких недель после ее прекращения (очень редко). Клинические проявления: венозные и артериальные тромбозы (в т.ч. тромбоз глубоких вен ног, тромбоз легочной артерии, тромбоз мозговых вен, инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных и почечных артерий, тромбоз артерий конечностей с развитием гангрены). Лабораторная диагностика: следует определять количество тромбоцитов перед назначением гепарина натрия, в первые сутки лечения, и затем каждые 2-3 суток в течение всего периода лечения (особенно с 6 по 14 день терапии).

В начале лечения гепарином натрия иногда может отмечаться проходящая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в диапазоне от $80 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$. Обычно данная ситуация не приводит к развитию осложнений, и лечение гепарином натрия может быть продолжено. В редких случаях может отмечаться тяжелая тромбоцитопения (синдром образования белого тромба), иногда с летальным исходом. Данное осложнение следует предполагать в случае снижения тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на 50 % от исходного уровня, в таких случаях следует немедленно отменить гепарин натрия. В случае необходимости следует назначить альтернативную антитромботическую терапию. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией может развиваться коагулопатия потребления (истощение запасов фибриногена).

На фоне ГИТ: некроз кожи, артериальный тромбоз, сопровождающийся развитием гангрены, инфаркта миокарда, инсульта.

При возникновении ГИТ гепарин натрия следует немедленно отменить. Пациент должен быть предупрежден о том, что в будущем ему нельзя назначать нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. Если пациент нуждается в антитромботической терапии, следует использовать другие препараты.

При длительном применении: остеопороз, спонтанные переломы костей, кальцификация мягких тканей, гипоальдостеронизм, преходящая алопеция, приапизм.

На фоне терапии гепарином натрия могут наблюдаться изменения биохимических параметров крови (увеличение активности печеночных трансаминаз, свободных жирных кислот и тироксина в плазме крови; гиперкалиемия, возвратная гиперлипидемия на фоне отмены гепарина натрия, ложное повышение концентрации глюкозы в крови и ложноположительный результат бромсульфалеинового теста).

Другие нежелательные реакции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – умеренная тромбоцитопения (содержание тромбоцитов $(150-100) \times 10^9/\text{л}$), не связанная с выработкой

антител и не сопровождающаяся тромбозами (может наблюдаться у 6-30 % пациентов, получающих гепарин натрия); редко – обратимая эозинофилия.

Эндокринные нарушения: редко – гипоальдостеронизм (из-за угнетения синтеза альдостерона).

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – снижение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – преходящая алопеция.

Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – остеопороз (при длительном применении гепарина натрия), спонтанные переломы костей.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – приапизм.

Нарушения со стороны водно-электролитного обмена: редко – обратимая задержка калия, метаболический ацидоз.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови; нечасто – повышение содержания свободных жирных кислот после отмены гепарина натрия, повышение содержания тироксина в плазме крови, ложное снижение содержания холестерина, ложное повышение содержания глюкозы и неверные результаты бромсульфалеинового теста.

Сообщение 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 сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке гепарина натрия отмечаются признаки кровотечения.

Лечение

При небольших кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина натрия, достаточно прекратить его применение. При обширных кровотечениях избыток гепарина натрия нейтрализуют протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина натрия). 1 % (10 мг/мл) раствор протамина сульфата вводят внутривенно очень медленно. Каждые 10 минут нельзя вводить более 50 мг (5 мл) протамина сульфата. С учетом быстрого метаболизма гепарина натрия требуемая доза протамина сульфата с течением времени уменьшается. Для расчета необходимой дозы протамина сульфата можно считать, что T_{1/2} гепарина натрия составляет 30 минут. При применении протамина сульфата отмечались тяжелые анафилактические реакции с летальным исходом, в связи с чем препарат следует вводить только в условиях отделения, оборудованного для оказания экстренной медицинской помощи при анафилактическом шоке.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина.

Код АТХ: B01AB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Фармакологическое действие - антикоагулянтное.

Механизм действия гепарина натрия основан, прежде всего, на его связывании с антитромбином III, который является естественным ингибитором активированных факторов свертывания крови - IIa (тромбина), IXa, Xa, XIa и XIIa. Гепарин натрия связывается с антитромбином III и вызывает конформационные изменения в его молекуле. В результате ускоряется связывание антитромбина III с факторами свертывания крови IIa (тромбином), IXa, Xa, XIa, XIIa и блокируется их ферментативная активность. Связывание гепарина натрия с антитромбином III имеет электростатическую природу и в значительной степени зависит от длины и состава молекулы (для связывания гепарина натрия с антитромбином III необходима пентасахаридная последовательность, содержащая 3-О-сульфатированный глюкозамин).

Наибольшее значение имеет способность гепарина натрия в комплексе с антитромбином III ингибировать факторы свертывания IIa (тромбин) и Xa. Отношение активности гепарина

натрия в отношении фактора Ха к его активности в отношении фактора Па составляет 0,9-1,1.

Гепарин натрия снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и другими эндогенными факторами, и препятствует, таким образом, развитию стаза. Гепарин натрия способен сорбироваться на поверхности мембран эндотелия и форменных элементов крови, увеличивая их отрицательный заряд, что препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов. Гепарин натрия замедляет гиперплазию гладких мышц, активирует липопротеинлипазу и, таким образом, оказывает гиполипидемическое действие и препятствует развитию атеросклероза.

Гепарин натрия связывает некоторые компоненты системы комплемента, снижая ее активность, препятствует кооперации лимфоцитов и образованию иммуноглобулинов, связывает гистамин, серотонин (то есть обладает противоаллергическим эффектом). Гепарин натрия увеличивает почечный кровоток, повышает сопротивление сосудов мозга, уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, снижает активность сурфактанта в легких, подавляет чрезмерный синтез альдостерона в коре надпочечников, связывает адреналин, модулирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает активность паратгормона. В результате взаимодействия с ферментами гепарин натрия может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина. Клиническое значение этих эффектов гепарина натрия остается неопределенным и недостаточно изученным.

При остром коронарном синдроме без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST) гепарин натрия в комбинации с ацетилсалициловой кислотой снижает риск развития инфаркта миокарда и смертность. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ гепарин натрия эффективен при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации в комбинации с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и при тромболитической терапии стрептокиназой (увеличение частоты реваскуляризации).

В высоких дозах гепарин натрия эффективен при тромбоэмболии легочной артерии и венозном тромбозе, в малых - эффективен для профилактики венозных тромбоэмболий, в том числе после хирургических операций.

После внутривенного введения действие препарата наступает практически сразу, не позднее 10-15 минут и длится недолго - 3-6 часов. После подкожного введения действие препарата начинается медленно - через 40-60 минут, но длится 8 часов. Дефицит антитромбина III в

плазме крови или в месте тромбоза может уменьшить антикоагулянтный эффект гепарина натрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) после внутривенного введения достигается практически сразу, после подкожного введения - через 2-4 часа.

Распределение

Связь с белками плазмы крови - до 95 %, объем распределения очень маленький - 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильного связывания с белками плазмы крови).

Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками ретикулоэндотелиальной системы), концентрируется в печени и селезенке.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина натрия на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора IV (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина натрия с системой макрофагов объясняют быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты.

Элиминация

Период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) составляет 1-6 часов (в среднем - 1,5 часа); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии, инфекциях, злокачественных опухолях.

Выводится почками, преимущественно в виде неактивных метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выведение (до 50 %) в неизмененном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Бензиловый спирт
- Натрия хлорид
- Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Из-за потенциально возможной преципитации активных ингредиентов гепарин натрия не должен смешиваться с другими лекарственными средствами. Данный лекарственный

препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Для разведения препарата используют только 0,9 % раствор натрия хлорида!

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл.

По 5 мл препарата во флаконы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса или нейтрального стекла марки НС-3, герметично укупоренные пробками из резины, обжатые колпачками алюминиевыми, или колпачками алюминиевыми комбинированными, или колпачками комбинированными с пластиковыми дисками.

По 5 мл препарата в ампулы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса или нейтрального стекла марки НС-3.

На каждый флакон или ампулу наклеивают этикетку из бумаги офсетной улучшенного качества или этикетку с клеевым слоем.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для упаковывания лекарственных средств или из картона для потребительской тары.

По 5 флаконов или ампул помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной, или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 5 флаконов или ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, или из пленки полиэтилентерефталатной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурные пластиковые упаковки (поддона) или контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для упаковывания лекарственных средств или из картона для потребительской тары.

По 5, 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с разделительной вставкой или без нее из картона для упаковывания лекарственных средств или из картона для потребительской тары.

По 5, 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с разделительной вставкой из картона для упаковывания лекарственных средств или из картона для потребительской тары.

В пачки с ампулами дополнительно вкладывают нож ампульный или скарификатор ампульный.

При использовании ампул с цветной точкой излома и насечкой или цветным кольцом излома, нож ампульный или скарификатор ампульный не вкладывают.

Упаковка для стационаров

По 10, 20 контурных пластиковых упаковок (поддонов) или контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона гофрированного или картона для потребительской тары.

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

Раствор гепарина натрия совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида. Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ДИАМЕД-фарма»

141069, Московская область, г. Королев, ул. Советская (Первомайский мкр.), д. 31

Телефон: +7(499)707-11-52

Электронная почта: kp@diamed-farma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ДИАМЕД-фарма»

141069, Московская область, г. Королев, ул. Советская (Первомайский мкр.), д. 31

Телефон: +7(499)707-11-52

Электронная почта: kp@diamed-farma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гепарин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.