

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

Гепарин-натрий Браун, 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.

Каждый флакон 5 мл содержит 25 000 МЕ гепарина натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, спирт бензиловый – 12,5 мг в 1 мл раствора (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

- Лечение острой венозной и артериальной тромбоэмболии (в том числе в ранней терапии инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии).
- Профилактика тромбоэмболии.
- Предупреждение свертывания крови в процессе экстракорпорального кровообращения (например, при использовании аппарата искусственного кровообращения и гемодиализа).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Доза гепарина определяется индивидуально для каждого пациента.

Доза зависит от фактических значений показателей системы свертывания крови (см. также раздел 4.4), характера и течения заболевания, реакции на проводимую терапию, характера и выраженности нежелательных реакций, а также от возраста и массы тела (МТ) пациента. Необходимо учитывать индивидуальную чувствительность к гепарину, а также изменение переносимости терапии гепарином (см. также раздел 4.4).

Режим дозирования

1) Лечение острой венозной и артериальной тромбоэмболии (в том числе в ранней терапии инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии)

Терапевтическая дозировка корректируется на основе результатов регулярного мониторинга активированного частичного тромбопластинового времени ([АЧТВ], см. раздел 4.4).

Взрослые

Болюс	Поддерживающая доза
80 МЕ/кг МТ внутривенно	18 МЕ/кг МТ в час, внутривенная инфузия
5000 МЕ внутривенно*	Не менее 30 000 МЕ в сутки*
5000 МЕ внутривенно*	250 МЕ/кг МТ два раза в сутки подкожно
333 МЕ/кг МТ подкожно	250 МЕ/кг МТ два раза в сутки подкожно

* Рекомендации по дозированию для пациента со средним весом 70 кг.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Болюс	Поддерживающая доза
60 – 70 МЕ/кг МТ (максимальная доза 5000 МЕ) внутривенно	12 – 15 МЕ/кг МТ в час (максимальная доза 1000 МЕ в час), внутривенная инфузия

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с фибринолитическими средствами

Болюс	Поддерживающая доза
60 МЕ/кг МТ (максимальная доза до 4000 МЕ) внутривенно	12 МЕ/кг МТ в час (максимальная доза 1000 МЕ в час), внутривенная инфузия

Пациенты детского возраста

Внутривенное введение

Младенцы и дети в возрасте от 1 месяца до 1 года:

Болюс	Поддерживающая доза
75 МЕ/кг МТ	25 МЕ/кг МТ в час с корректировкой по АЧТВ

Дети раннего возраста, дети и подростки в возрасте от 1 года до 18 лет:

Болюс	Поддерживающая доза
75 МЕ/кг МТ	20 МЕ/кг МТ в час с корректировкой по АЧТВ

Подкожное введение

Младенцы, дети раннего возраста, дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

250 МЕ/кг МТ два раза в сутки с корректировкой по АЧТВ.

2) Профилактика тромбоэмболии

Взрослые

5000 МЕ каждые 8 – 12 часов подкожно; как правило, в течение не менее 5 суток или до выписки в зависимости от того, какой срок наступит раньше.

У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, первую дозу вводят за 2 часа до операции; для профилактики тромбообразования терапию продолжают в течение 2 – 3 недель после операции.

Пациенты детского возраста

Младенцы, дети раннего возраста, дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

100 МЕ/кг МТ (максимальная доза 5000 МЕ) два раза в сутки подкожно с корректировкой по АЧТВ.

3) Предупреждение свертывания крови в процессе экстракорпорального кровообращения (например, при использовании аппарата искусственного кровообращения и гемодиализа)

Аппарат искусственного кровообращения

300 – 400 МЕ/кг МТ плюс дополнительные дозы для достижения и поддержания активированного времени свертывания крови > 480 секунд.

Гемодиализ

50 МЕ/кг МТ во внутриартериальный катетер, поддерживающая доза: 500 – 1500 МЕ в час.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

Для пациентов с печеночной или почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы препарата (см. также раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста доза гепарина может быть скорректирована в зависимости от состояния в каждом конкретном случае (например, функции почек).

Курящие пациенты

В зависимости от количества никотина, присутствующего в организме, может потребоваться увеличение дозировки гепарина (см. также раздел 4.5).

Пациенты с ожирением

Результаты клинических исследований позволяют предположить, что для обеспечения достаточной антикоагуляции у пациентов с морбидным ожирением может потребоваться повышение поддерживающей дозы гепарина. Однако какие-либо конкретные рекомендации по расчету дозировки отсутствуют.

Беременные женщины

Лечение тромбозов: подкожные инъекции два раза в сутки с первоначальным введением болюсной дозы внутривенно или без нее. Дозировку корректируют в соответствии со значением АЧТВ, полученным через 6 часов после каждой инъекции (см. также разделы 4.4, 4.6 и 4.8).

Лечение продолжают в течение не менее 6 недель после родов (при минимальной общей продолжительности терапии не менее трех месяцев).

Дети

Режим дозирования для детей в возрасте от 1 месяца и подростков приведен в подразделе «Режим дозирования».

Препарат Гепарин-натрий Браун противопоказан у новорожденных, особенно у недоношенных новорожденных (см. раздел 4.3).

Ввиду повышенного риска накопления бензилового спирта у детей до 3 лет рекомендуемая продолжительность применения данного лекарственного препарата, как правило, не превышает одну неделю.

Способ применения

Подкожно или внутривенно.

Лекарственный препарат вводят путем подкожных или внутривенных инъекций либо внутривенных инфузий после разведения в соответствующем растворе-носителе.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гепарину натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Известная гиперчувствительность к продуктам из свинины.
- Продолжающееся кровотечение.

- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа, как известная из анамнеза пациента, так и предполагаемая на основании клинических наблюдений.
- Заболевания и поражения органов, связанные с геморрагическим диатезом, такие как:
 - коагулопатии;
 - тромбоцитопения;
 - тяжелые заболевания печени и поджелудочной железы.
- Заболевания, при которых возможны поражения сосудов, например:
 - язвы желудочно-кишечного тракта;
 - неконтролируемая и тяжелая артериальная гипертензия с диастолическим артериальным давлением более 110 мм рт. ст.;
 - внутричерепное кровоизлияние;
 - внутричерепная артериальная аневризма;
 - ретинопатии, кровоизлияния в стекловидное тело;
 - офтальмологические хирургические процедуры или травмы;
 - активная форма туберкулеза;
 - инфекционный эндокардит.
- Угрожающий аборт.
- Недоношенные и новорожденные.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Назначение препарата Гепарин-натрий Браун возможно, только если ожидаемая польза от лечения препаратом превышает возможный риск развития осложнений, в следующих случаях:

- риск развития кровотечения (например, при подозрении на злокачественное новообразование, при обширном хирургическом вмешательстве, в особенности касающемся центральной нервной системы, при наличии камней в почках или в мочеточниках);
- хронический алкоголизм;
- беременность, особенно в случае длительного применения гепарина (см. также раздел 4.6);
- пациенты пожилого возраста, особенно пожилые женщины;
- тяжелобольные пациенты;
- лечение лекарственными препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов или систему свертывания крови (см. также раздел 4.5);

- пациенты с артериальной гипертензией.

Гепарин может подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, что приводит к гиперкалиемии. В связи с этим следует контролировать уровень калия в сыворотке крови у пациентов с риском развития гиперкалиемии (например, при сахарном диабете, нарушении функции почек), а также у пациентов, получающих препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (см. также раздел 4.5).

Нейроаксиальная анестезия у пациентов, получающих гепарин, связана с повышенным риском спинального кровотечения и спинальной гематомы, способной вызвать длительный или даже постоянный паралич (см. также раздел 4.8).

Минимальный временной интервал между введением последней дозы гепарина и введением эпидуральной/спинальной иглы или извлечением катетера составляет 4 часа. При введении гепарина в терапевтических дозах требуется нормализация уровня АЧТВ. Введение гепарина может быть возобновлено через 1 час после завершения процедуры.

В период гепаринотерапии следует избегать внутримышечных инъекций ввиду риска образования гематом.

В случае возникновения тромбоэмболических осложнений в ходе гепаринотерапии следует учитывать риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа и измерять количество тромбоцитов.

Пациенты, получающие гепаринотерапию, должны избегать получения травм.

При длительном применении лекарственного препарата существует риск развития остеопороза, особенно у пациентов в группе риска (т. е. у пациентов пожилого возраста, особенно женщин в период постменопаузы, беременных и кормящих женщин, а также детей); см. также разделы 4.6 и 4.8.

Гепарин может привести к усилению и увеличению продолжительности меноррагии. В случае необычно обильного или ациклического маточного кровотечения необходимо исключить любое органическое заболевание, требующее специфического лечения, путем дополнительного гинекологического обследования.

Терапевтическую дозу гепарина следует контролировать с помощью анализа АЧТВ, откалиброванного на месте, с рекомендуемым терапевтическим диапазоном АЧТВ от 1,5 до 2,5.

Контроль АЧТВ осуществляют не реже одного раза в сутки с повторным измерением примерно через 4 часа после каждой корректировки дозы.

Перед введением гепарина измеряют частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время. Данные показатели должны находиться в пределах нормы.

Для наиболее раннего выявления развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа измерение количества тромбоцитов следует осуществлять перед началом лечения и на 5-е, 7-е и 9-е сутки после его начала. У пациентов, недавно получавших гепарин, количество тромбоцитов дополнительно определяют через 12 – 24 часа после начала лечения.

Гепарин может оказывать влияние на протромбиновое время; это следует учитывать при определении дозы производных кумарина.

Гепарин следует применять с осторожностью у пациентов с повышенной чувствительностью к низкомолекулярному гепарину.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

При назначении гепарина пациентам с печеночной или почечной недостаточностью необходим тщательный мониторинг, включая контроль показателей свертываемости крови. Это также применимо в отношении введения гепарина для предупреждения тромбоэмболии («низкодозная» терапия). У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью существует риск накопления бензилового спирта, что приводит к токсическому поражению (метаболический ацидоз).

Резистентность к гепарину

У некоторых пациентов возникает потребность в применении гепарина в необычно высоких дозах для достижения терапевтического уровня АЧТВ (резистентность к гепарину). В некоторых случаях это может быть обусловлено различной чувствительностью анализа АЧТВ. В связи с этим введение повышенных доз гепарина пациентам с резистентностью к гепарину следует выполнять исключительно на основании результатов дополнительных измерений анти-Ха-активности (целевой диапазон от 0,35 до 0,7 МЕ/мл).

Вспомогательные вещества

Препарат Гепарин-натрий Браун содержит 12,5 мг спирта бензилового в 1 мл раствора, что соответствует «при дозе менее 90 мг/кг/сут» (Приложение № 1 Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 88). Противопоказан недоношенным и новорожденным (см. раздел 4.3). Может вызывать токсические и анафилактоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет. Информацию, связанную с наличием в составе препарата бензилового спирта, также см. в разделах 4.6 и 4.8.

В одном флаконе (5 мл) данного лекарственного препарата содержится 25 мг натрия, что

эквивалентно 1,3 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия для взрослых, равной 2 г.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, т.е. по сути не содержит натрия.

Беременность

При возможности рекомендуется применение гепарина без консервантов, если терапия гепарином необходима во время беременности. Отсутствует какая-либо информация о неблагоприятных исходах, связанных с воздействием на плод используемого в качестве консерванта бензилового спирта, после введения препарата матери. Однако, поскольку бензиловый спирт может проникать через плацентарный барьер, рекомендуется избегать применения гепарина, в составе которого содержится бензиловый спирт, во время беременности.

Введение гепарина в терапевтических дозах следует прекратить не менее чем за 24 часа до индукции родов или выполнения кесарева сечения.

Дети

Бензиловый спирт может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей в возрасте до 3 лет (см. раздел 4.8).

При назначении гепарина младенцам или детям необходим тщательный мониторинг, включая контроль показателей свертываемости крови. Это также применимо в отношении введения гепарина для предупреждения тромбоэмболии («низкодозная» терапия).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие лекарственные препараты

Усиление действия гепарина

Клинически значимое усиление действия гепарина, возможно, связанное с повышенным риском кровотечения, может быть вызвано следующими препаратами:

- ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как ацетилсалициловая кислота в высоких дозах, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамол, блокаторы гликопротеиновых рецепторов P₂Y₁₂;
- фибринолитики;
- прочие антикоагулянты (например, производные кумарина, фондапаринукс, дабигатран, другие гепарины или гепариноподобные вещества);
- некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (например, кеторолак, диклофенак внутривенно);

- пенициллин в высоких дозах;
- цитостатические препараты, кроме доксорубина;
- декстраны.

Ослабление действия гепарина

Действие гепарина может быть ослаблено следующими лекарственными средствами:

- доксорубин;
- нитраты: сообщалось о снижении активности гепарина при одновременной внутривенной инфузии глицерилтринитрата;
- основные лекарственные препараты (например, фенотиазины, трициклические психоактивные вещества, антигистаминные препараты): взаимное ослабление действия препаратов путем образования солей.

Влияние гепарина на действие других лекарственных препаратов

Препараты, которые приводят к повышению уровня калия в сыворотке крови (например, алискирен, ингибиторы АПФ), следует назначать совместно с гепарином исключительно при условии тщательного контроля (см. также раздел 4.4).

Известно, что гепарин активирует липопротеинлипазу плазмы, что следует учитывать при одновременном применении гепарина с препаратами с известным высоким связыванием с белками плазмы и узким терапевтическим диапазоном (например, сердечные гликозиды).

Курение

Никотин может увеличивать клиренс гепарина и частично ослаблять антикоагулянтный эффект гепарина (см. также раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии пороков развития плода, а также эмбрио- или фетотоксического эффекта вследствие назначения гепарина беременным женщинам. Результаты исследований на животных указывают на отсутствие прямого или косвенного отрицательного воздействия, связанного с репродуктивной токсичностью. Гепарин не проникает через плацентарный барьер.

Необходимо учесть вероятность возникновения осложнений при применении гепарина у беременных женщин с сопутствующими заболеваниями, а также у беременных, получающих дополнительное лечение.

Отсутствует какая-либо информация о неблагоприятных исходах, связанных с воздействием на плод используемого в качестве консерванта бензилового спирта, после

введения препарата матери. Однако, поскольку бензиловый спирт может проникать через плацентарный барьер, рекомендуется избегать применения гепарина, в составе которого содержится бензиловый спирт, во время беременности. Учитывая возможный вред, который наносит бензиловый спирт плоду (см. разделы 4.3 и 4.4), пользу применения гепарина у матери сопоставляют с потенциальным риском для плода.

Введение гепарина в терапевтических дозах следует прекратить не менее чем за 24 часа до индукции родов или выполнения кесарева сечения.

Длительное применение гепарина может повысить риск развития остеопороза у беременных женщин (см. также раздел 4.4).

Риск поражения кожи выше у беременных женщин, чем у небеременных женщин.

При необходимости выполнения эпидуральной или спинальной анестезии у беременных минимальный временной интервал между введением последней дозы гепарина и введением иглы или извлечением катетера составляет 4 часа.

Лактация

Гепарин и его метаболиты не выводятся с молоком матери. Однако бензиловый спирт, используемый в качестве консерванта в препарате Гепарин-натрий Браун, вероятно, может выделиться в молоко матери и попасть в организм ребенка. В связи с этим следует с осторожностью назначать препарат Гепарин-натрий Браун кормящим женщинам и по возможности использовать гепарин натрия без консервантов. Длительное применение гепарина может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин (см. также раздел 4.4).

Фертильность

Информация о неблагоприятном влиянии гепарина на репродуктивную функцию отсутствует. В целом согласно имеющимся литературным данным гепаринотерапия, как правило, считается скорее полезной, чем нежелательной.

У пациенток с антифосфолипидным синдромом рекомендуется предродовая профилактика гепарином.

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

Препарат Гепарин-натрий Браун не влияет или незначительно влияет на способность к управлению транспортными средствами, работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии их с частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Информация обо всех реакциях, полученная в ходе анализа пострегистрационного применения (спонтанные сообщения и научная литература), относится к популяции пациентов, характеристики которых в значительной степени остаются неизвестными. В связи с этим конкретные данные не могут быть предоставлены, а частота указана как неизвестная.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения I типа.

В начале гепаринотерапии легкая гепарин-индуцированная тромбоцитопения I типа (количество тромбоцитов 100000 – 150000/мкл), без тромбоза. Тромбоцитопения, как правило, развивается в течение первых 5 суток лечения и, вероятно, обусловлена прямым воздействием на тромбоциты.

Частота неизвестна

Эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто

Аллергические реакции любого характера и степени тяжести с различными проявлениями (например, крапивница, зуд, одышка, бронхоспазм, гипотензия).

Редко

Аллергические реакции, вызванные бензиловым спиртом.

Тяжелая гепарин-индуцированная, иммуноопосредованная тромбоцитопения (гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа).

Очень редко

Анафилактический шок, особенно у пациентов с высоким уровнем иммунологической реактивности, ранее получавших гепарин.

Наступление тромбоцитопении II типа с задержкой до нескольких недель после завершения введения гепарина.

Частота неизвестна

Реакция гиперчувствительности IV типа (например, поражения кожи, эритематозные папулы и бляшки в месте инъекции) может протекать латентно до нескольких месяцев.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Редко

Гипоальдостеронизм, приводящий к гиперкалиемии и метаболическому ацидозу, особенно у пациентов с нарушением функции почек и сахарным диабетом (см. также раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна

Постоянный или временный паралич вследствие субарахноидальной или эпидуральной гематомы после нейроаксиальной анестезии.

Токсические реакции, вызванные бензиловым спиртом.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто

Кровотечение (см. также разделы 4.4 и 4.9).

В зависимости от дозы повышается частота кровотечений из любого органа или ткани.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто

Повышение концентрации печеночных ферментов (повышение концентрации трансаминаз (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и липазы в сыворотке крови, возможно, приводящее к увеличению содержания свободных жирных кислот). Однако такие реакции являются обратимыми.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто

Преходящая алопеция вследствие длительного применения, некроз кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Частота неизвестна

Остеопороз (после длительного применения гепарина) (см. также разделы 4.4 и 4.6).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко

Приапизм.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто

Местные тканевые реакции в месте инъекции, такие как уплотнение, покраснение, изменение цвета и небольшие гематомы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа

Тяжелая гепарин-индуцированная, иммуноопосредованная тромбоцитопения (тромбоцитопения II типа, ГИТ II) характеризуется тем, что количество тромбоцитов заметно ниже 100000 единиц на микролитр или быстро снижается до уровня менее 50 % от исходного значения, сопровождается тромбозом или эмболией артерий или вен, ДВС-синдромом, некрозом кожи в месте инъекций. Антикоагулянтное действие гепарина может быть снижено.

У пациентов без ранее выявленной гиперчувствительности к гепарину снижение количества тромбоцитов обычно происходит в период с 5 по 14 сутки после начала гепаринотерапии. У пациентов с имеющимися антителами к гепарину такое снижение начинается уже через несколько часов после введения. Чем выше степень тяжести травмы и, соответственно, уровень высвобождения ПФ4, тем выше вероятность того, что у пациента будут вырабатываться антитела ГИТ и наступит клиническая ГИТ.

Сразу после возникновения тромбоцитопении II типа следует немедленно прекратить введение гепарина. Экстренное лечение зависит от характера и степени тяжести симптомов заболевания. Повторное парентеральное применение гепарина у пациента абсолютно противопоказано.

Пациенты, подключенные к аппарату экстракорпорального кровообращения

В основном возможные побочные реакции являются такими же, как и у других пациентов. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, могут подвергаться повышенному риску развития анафилактических и анафлактоидных реакций.

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 Российской Федерации

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Кровотечения, в большинстве случаев из кожных покровов, слизистых оболочек, ран, из желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и половых путей. Также могут развиваться кровоизлияния в другие внутренние органы, например, мозг и легкие. Снижение артериального давления, снижение гематокрита или другие симптомы могут указывать на скрытое кровотечение.

Лечение

Легкое или умеренное не угрожающее жизни кровотечение

Следует отменить гепарин.

Тяжелое угрожающее жизни кровотечение

После исключения других причин, включая дефицит факторов свертывания крови и ДВС-синдром, вводят протамин, чтобы нейтрализовать действие гепарина.

Протамин следует применять с большой осторожностью только при угрожающих жизни кровотечениях, поскольку полная нейтрализация гепарина связана с повышением риска возникновения тромбозов.

При этом необходимо учитывать период полувыведения гепарина из сыворотки крови и способ его введения.

Протамин выводится из кровеносного русла намного быстрее гепарина. Эффективность нейтрализации гепарина контролируется путем определения АЧТВ.

В отношении гепарина гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина.

Код АТХ: B01AB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гепарин – это кислый полидисперсный полисахарид. За счет отрицательного заряда он образует комплексы с определенными белками, изменяя их биологическую активность. В частности, путем образования комплекса с гепарином активность антитромбина III (АТ III) повышается примерно в 1000 раз. Только треть введенной дозы гепарина связывается с АТ III, образуя с ним комплекс, что и обеспечивает его антикоагулянтное действие. Остальные две трети обладают минимальной антикоагулянтной активностью (около 15 %) в терапевтических концентрациях, однако в случае превышения терапевтического диапазона концентраций как высокоаффинный, так и низкоаффинный гепарин усиливают антитромботический эффект кофактора гепарина II (КГ II).

Активированный антитромбин ингибирует различные сериновые протеазы, в том числе факторы свертывания XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa и IIa. Фактор VIIa умеренно чувствителен, а IIa (тромбин) и Xa, напротив, обладают высокой чувствительностью к действию комплекса АТ-гепарин. Низкие дозы гепарина в большинстве случаев ускоряют инактивацию фактора Xa. Этим объясняется эффективность применения гепарина в низких дозах для профилактики тромбоэмболии. Антикоагулянтное действие гепарина зависит от концентрации антитромбина и фибриногена. Гепарин в высоких дозах инактивирует образующийся в избытке тромбин и таким образом предотвращает образование фибрина из фибриногена. Гепарин также оказывает влияние на функцию тромбоцитов.

Некоторые вещества, содержащиеся в тромбоцитах (тромбоцитарный фактор 4), нейтрализуют гепарин.

Известно, что гепарин активирует липопротеиновую липазу в плазме крови.

Влияние на остеогенез: независимо от своей антикоагулянтной активности, гепарин подавляет образование остеобластов и активирует остеокласты.

Дети

Концентрация антитромбина в плазме крови является физиологически низкой при рождении (приблизительно 0,5 МЕ/мл) и до 3-х месячного возраста не увеличивается до уровня взрослого человека. Кроме потребности в применении повышенных доз препарата у детей, физиологически низкий уровень антитромбина в течение первых месяцев жизни может ограничивать эффективность нефракционированного гепарина (НФГ) наряду с патологическими состояниями, которые приводят к дополнительному снижению концентрации АТ в плазме крови (например: нефротический синдром, цирроз печени,

терапия L-аспарагиназой при остром лимфобластном лейкозе) и повышению концентрации белков острой фазы, связывающих гепарин в плазме крови.

Выработка тромбина в плазме крови новорожденных замедляется и снижается по сравнению с таковой у взрослых пациентов, и ее уровень аналогичен таковому у взрослых пациентов, получающих гепарин в терапевтических дозах. На втором году жизни способность плазмы крови генерировать тромбин повышается, оставаясь при этом на протяжении всего детского возраста примерно на 25 % ниже, чем у взрослых.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Вследствие высокой относительной молекулярной массы и отрицательного заряда молекулы гепарина не абсорбируются в кишечнике, однако усваиваются при парентеральном введении (внутривенно или подкожно) или ингаляциях.

Биодоступность

После внутривенного введения действие гепарина наступает практически сразу.

При подкожном введении действие гепарина подчиняется нелинейной кинетике, что обусловлено сочетанием насыщаемых и ненасыщаемых механизмов клиренса. Таким образом, данный эффект приводит к снижению несвязанной фракции гепарина, а также антикоагулянтной активности гепарина в низких концентрациях. В дополнение к этому связывание гепарина с фактором фон Виллебранда ингибирует функцию тромбоцитов.

Биодоступность гепарина при подкожном введении носит дозозависимый характер. Биодоступность, измеряемая активностью антифактора Ха, повышается с увеличением дозы в пределах примерно от 30 % при низких дозах препарата до 100 % при высоких дозах. Таким образом, после подкожного введения препарата действие гепарина наступает через 30 – 60 минут.

Если требуется немедленное достижение антикоагулянтного эффекта, начальная доза для подкожного введения должна сопровождаться внутривенным введением болюсной дозы.

Распределение

Гепарин в высокой степени связывается с белками плазмы (липопротеинами низкой плотности, глобулинами, в частности, антитромбином и фибриногеном). Таким образом, объем распределения, как правило, ограничен объемом плазмы. Это также применимо в отношении взрослых пациентов, находящихся на диализе; в данном случае указанный объем распределения составляет примерно 0,07 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

При парентеральном введении гепарин выводится из крови за счет сочетания быстрого насыщаемого механизма нулевого порядка и значительно более медленного механизма первого порядка. Насыщаемая фаза клиренса гепарина обусловлена связыванием с ретикулоэндотелиальной системой (например, рецепторами эндотелиальных клеток, макрофагами), в которой он усваивается и деполимеризуется с последующим разложением в печени с участием гепариназ, а затем выводится с мочой, в основном в форме деполимеризованного инактивированного гепарина.

Межиндивидуальный период полувыведения составляет примерно 1 – 2 часа. Он зависит от введенной дозы, функции печени, почек и сопутствующих заболеваний.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Спирт бензиловый

Натрия хлорид

Натрия гидроксида раствор 2 М или кислоты хлористоводородной раствор 2 М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После первого вскрытия флакона

Флакон можно хранить и использовать до 14 суток при комнатной температуре после первого забора раствора, при условии забора в строго асептических условиях. Дата первого вскрытия должна быть указана на этикетке.

После разведения согласно инструкции

Физическая и химическая стабильность после разведения гепарина в растворах, указанных в разделе 6.6, сохраняется в течение 48 часов при комнатной температуре.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован немедленно. Если препарат не использован немедленно, ответственность за сроки и условия хранения до использования несет пользователь.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия флакона и после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы из бесцветного стекла класса II, соответствующие требованиям Европейской Фармакопеи. На корпусе флакона могут присутствовать цифровые, буквенные, знаковые символы, сформованные в процессе изготовления флакона. Флакон укупорен цветной резиновой пробкой, соответствующей требованиям Европейской Фармакопеи, обжат алюминиевым колпачком серебристого цвета и укупорен бесцветной пластмассовой заглушкой. На алюминиевом колпачке и пластмассовой заглушке может присутствовать внутрипроизводственная переменная цифровая кодировка, а также цифровые, буквенные, знаковые символы. На флакон наклеивают этикетку.

По 10 флаконов по 5 мл с листком-вкладышем в картонной пачке. Внутри пачки флаконы помещают в картонную разделительную вставку.

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

Нет особых требований к утилизации.

Не использовать раствор при наличии признаков ухудшения качества, включая помутнение, наличие осадка или изменение цвета, а также при повреждении флакона.

Для внутривенных инфузий возможно разведение гепарина натрия с использованием следующих растворов для инфузий:

- натрия хлорид 9 мг/мл, раствор для инфузий;
- глюкоза 50 мг/мл или 100 мг/мл, раствор для инфузий;
- раствор Рингера для инфузий.

Физическая и химическая стабильность после разведения гепарина в указанных выше растворах сохраняется в течение 48 часов при комнатной температуре.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Б. Браун Мельзунген АГ

Карл-Браун-Штрассе 1, 34212, Мельзунген

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Б.Браун Медикал»

191040, г. Санкт-Петербург, ул. Пушкинская, д. 10

Тел./факс: +7 (812) 320-40-04

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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