

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гепарин натрия.

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

Каждый мл раствора содержит 5000 МЕ гепарина натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт, натрия хлорид (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачный от бесцветного до желтоватого или коричневатого-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Гепарин натрия показан к применению у взрослых, детей и младенцев в возрасте от 28 дней:

- Профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей; тромбоз почечных вен) и тромбоэмболии легочной артерии
- Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий
- Профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в т.ч. ассоциированных с митральными пороками сердца)
- Лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию ДВС-

синдрома)

- Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ)
- Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбозов
- Профилактика и лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в т.ч. 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 продолжается, используя подкожные инъекции или внутривенные инфузии.

Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии применяют по 1000–2000 МЕ/ч (24000–48000 МЕ/сут), разводя гепарин в 0,9 % растворе натрия хлорида;
- при регулярных внутривенных инъекциях применяют по 5000–10000 МЕ гепарина натрия каждые 4–6 ч;
- при подкожном введении вводят каждые 12 ч по 15000–20000 МЕ или каждые 8 ч 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 ч с последующим увеличением или уменьшением скорости инфузии гепарина натрия до достижения целевого уровня АЧТВ (в 1,5–2 раза выше нормы), в дальнейшем определять АЧТВ каждые 6 ч.

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 ч после инъекции с последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы гепарина натрия.

При подкожном введении малых доз гепарина натрия (5000 МЕ 2–3 раза в день) для профилактики тромбообразования регулярно контролировать АЧТВ не обязательно, т.к. оно увеличивается незначительно.

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 на ЭКГ: гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 70–100 МЕ/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов) или в дозе 50–60 МЕ/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов).

Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: 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/час) в течение 24–28 ч. Целевой уровень АЧТВ 50–70 сек или в 1,5–2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 ч после начала терапии.

Профилактика тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств с применением низких доз гепарина натрия: подкожно, глубоко в складку кожи живота.

Начальная доза 5000 МЕ за 2 ч до начала операции. В послеоперационном периоде: по 5000 МЕ каждые 8–12 ч 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.

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

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

Переход на терапию варфарином: для обеспечения стойкого антикоагулянтного действия 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 ч до запланированного введения очередной дозы гепарина натрия.

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 мин.

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

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

Способ применения

Гепарин натрия вводят подкожно, внутривенно (болюсно или капельно).

Гепарин натрия применяют 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.

Подкожные инъекции

Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области переднелатеральной стенки 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 пальцем до окончания введения раствора. Следует каждый раз чередовать места введения (во избежание формирования гематомы). Первую инъекцию необходимо осуществлять за 1–2 ч до начала операции; в послеоперационном периоде вводить в течение 7–10 дней, а в случае необходимости – более длительное время.

Внутривенная инфузия

Для внутривенной инфузии гепарин натрия может быть разведен в следующих растворах для инфузий:

- раствор натрия хлорида 0,9 %;
- раствор декстрозы (глюкозы) 5 %, 10 %;
- раствор натрия хлорида 0,45 % и декстрозы (глюкозы) 2,5 %;
- раствор Рингера.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гепарину натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с тромбозом или без него) в анамнезе или в настоящее время
- Кровотечение (за исключением тех случаев, когда польза применения гепарина натрия превышает потенциальный риск)
- Гепарин натрия в терапевтической дозе не должен назначаться, если нет возможности обеспечить регулярный лабораторный мониторинг свертываемости крови
- Новорожденные, в особенности недоношенные или имеющие низкую массу тела (в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта (см. разделы 4.4 и 4.6))
- Беременность и период грудного вскармливания (в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта) (см. разделы 4.4 и 4.6)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Детский возраст до 3-х лет (входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной возникновения токсических и анафилактических реакций).

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;
- заболевания пищеварительной системы: 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: геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма;
- злокачественные новообразования;
- врожденный дефицит антитромбина III и заместительная терапия препаратами антитромбина III (для снижения риска кровотечений необходимо применять меньшие дозы гепарина).

Прочие физиологические и патологические состояния: период менструации, угроза выкидыша, 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, пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

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 гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении. Если таковая имеет место, пациенту следует сообщить, что ему нельзя назначать гепарин в будущем (даже низкомолекулярный гепарин). Если имеется высокая вероятность гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении, гепарин следует немедленно отменить.

При развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов, получающих гепарин по поводу тромбозмболической болезни или в случае развития тромбозмболических осложнений, следует применять другие антитромботические средства.

Пациенты с гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопенией (синдром образования белого тромба) не должны подвергаться гемодиализу с гепаринизацией. При необходимости у них должны применяться 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 лиц с отсутствием реакции на гепарин или требующих назначения высоких доз гепарина необходимо контролировать уровень антитромбина III.

Резистентность к гепарину натрия часто наблюдается при лихорадке, тромбозах, тромбозмболических 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).

Хотя гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер и не определяется в грудном молоке, при применении лекарственных препаратов гепарина натрия, не содержащих бензиловый спирт, в терапевтических дозах следует тщательно наблюдать за беременными женщинами и кормящими грудью матерями.

Особую осторожность следует соблюдать в течение 36 ч после родов.

Необходимо проведение соответствующих контрольных лабораторных исследований (время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время).

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

При применении гепарина у пациентов с артериальной гипертензией следует постоянно

контролировать артериальное давление.

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

Перед плановыми хирургическими вмешательствами для уменьшения кровопотери во время операции и в послеоперационном периоде обычно рекомендуется отменить пероральные антикоагулянты (варфарин) и антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) за 7 дней до операции и назначить гепарин натрия в лечебных дозах. Введение гепарина натрия в этом случае прекращается за 6 ч до операции и возобновляется через 6 ч после ее окончания.

Внутримышечные инъекции должны быть исключены при назначении гепарина натрия в лечебных целях. Следует также по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и эпидуральной анестезии и диагностических люмбальных пункций.

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.

Вспомогательные вещества

Содержание бензилового спирта

Препарат Гепарин натрия содержит бензиловый спирт в количестве 10 мг в 1 мл, который может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Противопоказан недоношенным и новорожденным (см. раздел 4.3).

Содержание натрия

Препарат Гепарин натрия содержит 47,36 мг натрия в суточной дозе 48 000 МЕ. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Применение лекарственных препаратов, содержащих бензиловый спирт в качестве консерванта, у новорожденных (особенно у недоношенных и у детей со сниженной массой тела) может приводить к серьезным нежелательным реакциям (угнетение центральной нервной системы, метаболический ацидоз, гаспинг-дыхание) и смерти. Поэтому у новорожденных и детей до 1 года следует применять препараты гепарина натрия, не содержащие консервантов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармацевтическое взаимодействие

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

Раствор гепарина натрия несовместим со следующими растворами лекарственных средств: алтеплаза, амикацина сульфат, амиодарон, ампициллин натрия, бензилпенициллин натрия, ципрофлоксацин, цитарабин, дакарбазин, данорубицин, диазепам, добутамин, доксорубицина гидрохлорид, дроперидол, эритромицин, гентамицина сульфат, галоперидола лактат, гиалуронидаза, гидрокортизона натрия сукцинат, декстроза, жировые эмульсии, идарубицин, канамицина сульфат, метициллин натрия, нетилмицина сульфат, опиоиды, окситетрациклина гидрохлорид, полимиксина В сульфат, промазина гидрохлорид, прометазина гидрохлорид, стрептомицина сульфат, сульфафуразола диэтаноламин, тетрациклина гидрохлорид, тобрамицина сульфат, цефалотин натрия, цефалоридин, ванкомицина гидрохлорид, винбластина сульфат, лабеталола гидрохлорид, никардипина гидрохлорид.

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 антиагрегантными препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасутрел, 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, пропилтиоурацилом.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гепарин натрия при беременности противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта.

Применение при беременности лекарственных препаратов гепарина натрия, не содержащих бензиловый спирт, возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

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 аборт, 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.

Лактация

Применение препарата Гепарин натрия в период грудного вскармливания противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта. Применение в период грудного вскармливания лекарственных препаратов гепарина натрия, не содержащих бензиловый спирт, возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери перевешивает потенциальный риск для ребенка.

Гепарин натрия не выделяется в грудное молоко. 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

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортом и другими

механизмами отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация нежелательных реакций приведена согласно конвенции MedDRA по частоте развития: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушение 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); редко – обратимая эозинофилия.

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

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

Нарушение со стороны сосудов: нечасто – снижение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови.

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

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

Прочие: нечасто – преходящая алопеция, очень редко – приапизм.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение содержания свободных жирных кислот после отмены гепарина, повышение содержания тироксина в плазме крови, ложное снижение содержания холестерина, ложное повышение содержания глюкозы и неверные результаты бромсульфалеинового теста.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 т.ч. в надпочечники (с развитием острой надпочечной недостаточности), забрюшинное пространство, яичники. Более частое возникновение кровотечений отмечается у пациентов старше 60 лет (особенно у женщин).

Аллергические реакции: нечасто – гиперемия кожи, кожная сыпь, кожный зуд и ощущение жжения в подошвах, боль 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).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (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, тромбоэмболия 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 гепарин-индуцированной тромбоцитопении: 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 применять другие препараты.

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 сообщений 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, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35; +7 7172 78 98 90

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14; +375 17 354 53 53

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73; +374 10 20 05 05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26; +996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Признаки кровотечения.

Лечение

При малых кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина натрия, достаточно прекратить его применение.

При обширных кровотечениях избыток гепарина нейтрализуют протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина). 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 период полувыведения ($T_{1/2}$) гепарина натрия составляет 30 мин. 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

Механизм действия гепарина натрия основан, прежде всего, на его связывании с антитромбином III, который является физиологическим ингибитором активированных факторов свертывания крови – IIa (тромбина), IXa, Xa, XIa и XIIa. Гепарин натрия связывается антитромбином III и вызывает конформационные изменения в его молекуле. В результате ускоряется связывание антитромбина III с факторами свертывания крови IIa (тромбином), IXa, Xa, XIa и 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 с антитромбином III необходима пентасахаридная последовательность, содержащая 3-О-сульфатированный глюкозамин).

Фармакодинамические эффекты

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 Xa к его активности в отношении фактора IIa 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 (т.е. обладает противоаллергическим эффектом). Гепарин 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 может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина. Клиническое значение этих эффектов гепарина остается неопределенным и недостаточно изученным. При остром коронарном синдроме без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ) 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 тромбозов, в т.ч. после хирургических операций. После внутривенного введения действие препарата наступает практически сразу, не позднее 10–15 минут и длится недолго – 3–6 ч. После подкожного введения действие препарата начинается медленно – через 40–60 мин, но длится 8 ч. 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 ч.

Распределение

Связь с белками плазмы – до 95 %, объем распределения очень маленький – 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильного связывания с белками плазмы). Не проникает через плаценту 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 на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора IV (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина с системой макрофагов объясняют быструю биологическую инактивацию и

кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$): 1–6 ч (в среднем – 1,5 ч); 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

0,1 М раствор натрия гидроксида или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты

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.

Приготовленный раствор

Физическая и химическая стабильность после разведения гепарина натрия в указанных в разделе 6.6 растворах для инфузии сохраняется в течение 48 ч при комнатной температуре (25 ± 2 °C). С точки зрения микробиологической безопасности разведенный препарат должен быть использован немедленно. Если препарат не использован немедленно, он может быть использован не позднее 24 ч после разведения, при этом допускается его хранение в течение этого периода при температуре от 2 до 8 °C только в случае соблюдения асептических условий при его разведении.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

Не замораживать.

Условия хранения приготовленного раствора лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл, 2 мл, 5 мл препарата во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные бромбутиловыми и хлорбутиловыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1 мл, 2 мл, 5 мл препарата в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса.

По 1 мл, 2 мл препарата в шприцы стеклянные из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с пластиковыми поршнями и плунжерами из бромбутиловой или хлорбутиловой резины, с фиксированными стерильными иглами, защищенными двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой и внешней твердой пластиковой частей, или по 1 мл, 2 мл, 5 мл препарата в шприцы стеклянные из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные бромбутиловыми и хлорбутиловыми пробками, обжатые пластиковыми колпачками, без иглы, с пластиковым поршнем и плунжером из бромбутиловой или хлорбутиловой резины.

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

По 1, 3, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 50, 100, 150, 240, 250, 480 или 500 флаконов с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

По 1, 3 или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

1 контурную ячейковую упаковку (по 1, 3 или 5 ампул) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

2 контурные ячейковые упаковки (по 5 ампул) с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

10, 20, 30, 48, 50, 96, 100 контурных ячейковых упаковок (по 5 ампул) с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

По 1, 2, 3 или 5 шприцев помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной с покрытием или без покрытия.

1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок (по 1 шприцу с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

1, 5 контурных ячейковых упаковок (по 2 шприца с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

1 контурную ячейковую упаковку (по 3 шприца с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2 контурные ячейковые упаковки (по 5 шприцев с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

10, 20, 30, 48, 50, 96, 100 контурных ячейковых упаковок (по 5 шприцев с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

25, 50, 75, 120, 125, 240, 250 контурных ячейковых упаковок (по 2 шприца с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

50, 100, 150, 240, 250, 480, 500 контурных ячейковых упаковок (по 1 шприцу с фиксированными стерильными иглами с препаратом по 1 мл, 2 мл) с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок (по 1 шприцу без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл) с вложением запечатанных стерильных игл (по количеству шприцев), закрытых пластиковым защитным колпачком, и листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

1, 5 контурных ячейковых упаковок (по 2 шприца без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл) с вложением запечатанных стерильных игл (по количеству шприцев), закрытых пластиковым защитным колпачком, и листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

1 контурную ячейковую упаковку (по 3 шприца без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл)

с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2 контурные ячейковые упаковки (по 5 шприцев без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл) с вложением запечатанных стерильных игл (по количеству шприцев), закрытых пластиковым защитным колпачком, и листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в пачку из картона.

10, 20, 30, 48, 50, 96, 100 контурных ячейковых упаковок (по 5 шприцев без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл) с вложением запечатанных стерильных игл (по количеству шприцев), закрытых пластиковым защитным колпачком, и листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

25, 50, 75, 120, 125, 240, 250 контурных ячейковых упаковок (по 2 шприца без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл) с вложением запечатанных стерильных игл (по количеству шприцев), закрытых пластиковым защитным колпачком, и листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

50, 100, 150, 240, 250, 480, 500 контурных ячейковых упаковок (по 1 шприцу без иглы с препаратом по 1 мл, 2 мл, 5 мл) с вложением запечатанных стерильных игл (по количеству шприцев), закрытых пластиковым защитным колпачком, и листов-вкладышей в количестве, равном количеству контурных ячейковых упаковок, помещают в коробку из картона (для стационаров).

Коробку оклеивают этикеткой-бандеролью или на коробку наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся.

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

Раствор использовать, только если он прозрачен и флаконы, ампулы или шприцы не повреждены. Не замораживать.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ПОДКОЖНОЙ ИНЪЕКЦИИ

Устройство шприца

1. Предохранитель иглы
2. Поршень
3. Держатель
4. Защитный корпус



Подготовка к инъекции и техника подкожного введения

1. Извлеките предварительно заполненный шприц из пачки, проверьте, что:

- срок годности препарата не истек;
- шприц не был вскрыт и не поврежден.

2. Выберите место в нижней части живота, исключая область примерно 5 см вокруг пупка (Рисунок 1), область верхней части плеча или поверхности бедра.

Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки, правое и левое плечо или бедро поочередно. Это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции.

3. Обработайте место инъекции тампоном, смоченным спиртом.

4. Снимите защитный колпачок, сначала прокрутив, а затем потянув его по прямой линии от защитного корпуса (Рисунок 2). Если объем раствора в шприце больше, чем необходимо для инъекции, удалите избыток раствора перед проведением инъекции.

- Держите шприц иглой вниз, чтобы избежать попадания капель препарата на кожу.
- Осторожно надавливайте на поршень до тех пор, пока нижняя часть поршня не окажется на линии объема, назначенного врачом.

Не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта иглы с любыми поверхностями.

При появлении пузырьков воздуха в шприце не следует удалять пузырьки воздуха перед инъекцией – это может привести к потере части препарата.

5. Кожную складку необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения препарата (Рисунок 3).

6. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в зажатую складку кожи (Рисунок 4).

Введите все содержимое шприца нажатием на поршень

(Рисунок 5). Затем аккуратно удалите иглу и прижмите место инъекции тампоном, смоченным спиртом.

Не следует растирать место введения препарата после инъекции.

Утилизируйте использованный шприц в соответствии с обычной



Рисунок 1



Рисунок 2



Рисунок 3



Рисунок 4

процедурой утилизации медицинских отходов.

При применении препарата строго придерживайтесь рекомендаций, представленных в данной инструкции, а также указаний врача. При возникновении вопросов обратитесь к врачу.



Рисунок 5

Внутривенная инфузия

Для внутривенной инфузии препарат Гепарин натрия может быть разведен в следующих растворах для инфузий:

- раствор натрия хлорида 0,9 %;
- раствор декстрозы (глюкозы) 5 %, 10 %;
- раствор натрия хлорида 0,45 % и декстрозы (глюкозы) 2,5 %;
- раствор Рингера.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

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

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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