

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гепарин натрия.

Каждый мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержит 5000 МЕ гепарина натрия в пересчете на сухое вещество.

Каждая ампула 1 мл содержит 5000 МЕ гепарина натрия в пересчете на сухое вещество.

Каждая ампула 5 мл содержит 25000 МЕ гепарина натрия в пересчете на сухое вещество.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Бесцветный или светло-желтого цвета прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Гепарин натрия показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет (за исключением новорожденных и недоношенных детей, см. раздел 4.3) по показаниям:

- 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 натрия 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 натрия, а также изменение переносимости терапии гепарином натрия (см. также раздел 4.4).

Режим дозирования

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.

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 коррективкой по АЧТВ.

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 внутриаартериальный 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).

Лица пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста доза гепарина натрия 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 натрия (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 натрия. Однако какие-либо конкретные рекомендации по расчету дозировки отсутствуют.

Беременные женщины

Лечение тромбоэмболии: 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 натрия 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.
- 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 кровотечение;
 - 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 гепарина натрия 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 натрия (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 натрия 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 натрия, 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 натрия и введением эпидуральной/спинальной иглы или извлечением катетера составляет 4 часа. При введении гепарина натрия в терапевтических дозах требуется нормализация уровня АЧТВ. Введение гепарина натрия 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 натрия 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 натрия 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 натрия 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, 7 и 9-е сутки после его начала. У пациентов, недавно получавших гепарин натрия, количество тромбоцитов дополнительно определяют через 12 – 24 часа после начала лечения.

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

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

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

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

Резистентность к гепарину натрия

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

Беременность

При возможности рекомендуется применение гепарина натрия без консервантов, если терапия гепарином натрия 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 натрия, в составе которого содержится бензиловый спирт, во время беременности. Введение гепарина натрия в терапевтических дозах следует прекратить не менее чем за 24 часа до индукции родов или выполнения кесарева сечения.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

Данный лекарственный препарат содержит 10 мг бензилового спирта в каждом мл. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Не применять больше недели у маленьких детей (в возрасте менее 3 лет).

Большие количества бензилового спирта могут накапливаться в организме и вызывать нежелательную реакцию, называемую «метаболическим ацидозом», это следует учитывать при применении у пациентов с нарушением функции печени или почек, а также у беременных и кормящих грудью женщин.

Информацию, связанную с наличием в составе препарата бензилового спирта, также см. в разделах 4.6 и 4.8.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Дети

Бензиловый спирт может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей в возрасте до 3 лет (см. раздел 4.8). При назначении гепарина натрия младенцам или детям необходим тщательный мониторинг, включая контроль показателей свертываемости крови. Это также применимо в отношении введения гепарина натрия для предупреждения

тромбоэмболии («низкодозная» терапия).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие лекарственные препараты

Усиление действия гепарина натрия

Клинически значимое усиление действия гепарина натрия, 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 П2/П1а;
- 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 натрия

Действие гепарина натрия может быть ослаблено следующими лекарственными средствами:

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

Влияние гепарина натрия на действие других лекарственных препаратов

Препараты, которые приводят к повышению уровня калия в сыворотке крови (например, алискирен, ингибиторы АПФ), следует назначать совместно с гепарином натрия исключительно при условии тщательного контроля (см. также раздел 4.4). Известно, что гепарин натрия активирует липопротеинлипазу плазмы, что следует учитывать при одновременном применении гепарина натрия с препаратами с известным высоким связыванием с белками плазмы и узким терапевтическим диапазоном (например, сердечные гликозиды).

Курение

Никотин может увеличивать клиренс гепарина натрия и частично ослаблять антикоагулянтный эффект гепарина натрия (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 натрия беременным

женщинам. Результаты исследований на животных указывают на отсутствие прямого или косвенного отрицательного воздействия, связанного с репродуктивной токсичностью. Гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер. Необходимо учесть вероятность возникновения осложнений при применении гепарина натрия 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 натрия, 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 натрия у матери сопоставляют с потенциальным риском для плода. Введение гепарина натрия в терапевтических дозах следует прекратить не менее чем за 24 часа до индукции родов или выполнения кесарева сечения. Длительное применение гепарина натрия 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 натрия и введением иглы или извлечением катетера составляет 4 часа.

Лактация

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

Фертильность

Информация о неблагоприятном влиянии гепарина натрия 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 натрия.

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

Гепарин натрия 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 с частотой их возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

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 мышечной, костной и соединительной ткани

Частота неизвестна

Остеопороз (после длительного применения гепарина натрия) (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 натрия 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 натрия. Экстренное лечение зависит от характера и степени тяжести симптомов заболевания. Повторное парентеральное применение гепарина натрия 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 анафилактоидных 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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 натрия.

Тяжелое угрожающее жизни кровотечение

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

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

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

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

В отношении гепарина натрия гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина.

Код АТХ: B01AB01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Гепарин натрия – 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 натрия активность антитромбина III (АТ III) повышается примерно в 1000 раз. Только треть введенной дозы гепарина натрия 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 натрия в большинстве случаев ускоряют инактивацию фактора Xa. Этим объясняется эффективность применения гепарина натрия в низких дозах для профилактики тромбоэмболии. Антикоагулянтное действие гепарина натрия зависит от концентрации антитромбина и фибриногена. Гепарин натрия в высоких дозах инактивирует образующийся в избытке тромбин и таким образом предотвращает образование фибрина из фибриногена. Гепарин натрия также оказывает влияние на функцию тромбоцитов.

Некоторые вещества, содержащиеся в тромбоцитах (тромбоцитарный фактор 4), нейтрализуют гепарин натрия. Известно, что гепарин натрия активирует липопротеиновую липазу в плазме крови. Влияние на остеогенез: независимо от своей антикоагулянтной активности, гепарин натрия 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-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 натрия 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 натрия не абсорбируются в кишечнике, однако усваиваются при парентеральном введении (внутривенно или подкожно) или ингаляциях.

Биодоступность

После внутривенного введения действие гепарина натрия наступает практически сразу. При подкожном введении действие гепарина натрия подчиняется нелинейной кинетике, что обусловлено сочетанием насыщаемых и ненасыщаемых механизмов клиренса. Таким образом, данный эффект приводит к снижению несвязанной фракции гепарина натрия, а также антикоагулянтной активности гепарина натрия в низких концентрациях. В дополнение к этому связывание гепарина натрия с фактором фон Виллебранда ингибирует функцию тромбоцитов. Биодоступность гепарина натрия 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 натрия наступает через 30–60 минут. Если требуется немедленное достижение антикоагулянтного эффекта, начальная доза для подкожного введения должна сопровождаться внутривенным введением болюсной дозы.

Распределение

Гепарин натрия 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 натрия выводится из крови за счет сочетания быстрого насыщаемого механизма нулевого порядка и значительно более медленного механизма первого порядка. Насыщаемая фаза клиренса гепарина натрия 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

Бензиловый спирт

Натрия хлорид

Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М или натрия гидроксида раствор 0,1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

1 мл или 5 мл в ампулы бесцветного стекла тип I с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 натрия в указанных выше растворах сохраняется в течение 48 часов при комнатной температуре.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Гепарин натрия доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.