

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гепаристан, 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.

Каждые 5 мл раствора содержат 25000 МЕ гепарина натрия.

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

Полный состав вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачный от бесцветного до светло желтоватого или желтовато-коричневатого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Гепаристан применяется у взрослых и детей (за исключением новорожденных и недоношенных детей, см. раздел 4.3) по показаниям:

- профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей; тромбоз почечных вен) и тромбозов легочной артерии;
- профилактика и лечение тромбозов легочной артерии, 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 синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС- синдрома));
- острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со

стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоэмболий;

- профилактика и терапия 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 продолжают, используя подкожные инъекции или внутривенные инфузии.

Поддерживающие дозы определяют в зависимости от способа применения:

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

Лабораторный мониторинг эффективности и безопасности терапии гепарином натрия

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

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

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

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

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

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 24–48 часов. Целевой уровень АЧТВ 50–70 сек или в 1,5–2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 часа после начала терапии.

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

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

Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием систем 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 веса (если предполагаемая продолжительность операции менее 60 минут) или 400 МЕ/кг массы тела (если предполагаемая продолжительность операции 60 и более минут).

Применение при гемодиализе:

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

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

Переход на терапию варфарином

Для обеспечения устойчивого 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 необходимо прекратить.

Переход на терапию дабигатраном

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У лиц старше 60 лет (в особенности у женщин) повышен риск кровотечений, в связи, с чем доза гепарина натрия у данной категории больных должна быть уменьшена.

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/сутки), дети в возрасте 4–12 месяцев – 25–30 МЕ/кг/ч (700 МЕ/кг/сутки), дети старше 1 года – 18–20 МЕ/кг/час (500 МЕ/кг/сутки) внутривенно капельно.

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

Продолжительность терапии зависит от показаний и способа применения. При внутривенном применении оптимальная длительность лечения составляет 7–10 дней, после чего терапию продолжают пероральными антикоагулянтами (рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты, начиная уже с 1 дня лечения гепарином натрия или с 5 по 7 день, а применение гепарина натрия прекратить на 4–5 день комбинированной терапии). При обширных тромбозах подвздошно-бедренных вен целесообразно проведение более длительных курсов лечения гепарином натрия.

Способ применения

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

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

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

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 пальцами до окончания введения раствора. Следует каждый раз чередовать места введения (во избежание формирования гематомы). Первую инъекцию необходимо осуществлять за 1–2 часа до начала операции, в послеоперационном периоде - вводить в течение 7–10 дней, а в случае необходимости - более длительное время.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к гепарину натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с тромбозом или без него) в анамнезе или в настоящее время;

- Кровотечение (за исключением тех случаев, когда польза применения гепарина натрия перевешивает 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 (так как в состав препарата входит бензиловый спирт);

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациентам с поливалентной аллергией в анамнезе (в т. ч., бронхиальная астма).

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

- заболевания сердечно-сосудистой системы: острый и подострый инфекционный эндокардит, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, расслаивание аорты, аневризма сосудов головного мозга;

- эрозивно-язвенные поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в т. ч. стресс-индуцированные), 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: лейкозы, гемофилии, 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 уменьшения риска кровотечений необходимо использовать меньшие дозы гепарина).

Прочие физиологические и патологические состояния: период менструации, угрожающий аборт, ранний послеродовой период, тяжелые заболевания печени с нарушением белково-синтетической функции, хроническая почечная недостаточность, недавно перенесенное хирургическое вмешательство на глазах, головном или спинном мозге, недавно проведенная спинальная (люмбальная) пункция или эпидуральная анестезия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, васкулиты, детский возраст до 3-х лет

(входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной токсических и анафилактикоидных реакций), пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

Особые указания

Лечение большими дозами рекомендуется проводить в условиях стационара.

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

Резкое снижение числа тромбоцитов требует дальнейшего исследования на предмет выявления гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении. Если таковая имеет место, пациенту следует сообщить, что ему нельзя назначать гепарин в будущем (даже низкомолекулярный гепарин натрия). Если имеется высокая вероятность гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении, гепарин натрия следует немедленно отменить.

При развитии гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении у пациентов, получающих гепарин натрия 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 осложнениях, инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, а также после хирургических вмешательств и при дефиците антитромбина III. В таких ситуациях требуется более тщательный лабораторный мониторинг (контроль активированного частичного тромбопластинового времени).

Хотя гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер и не определяется в грудном молоке, при применении лекарственных препаратов, не содержащих бензиловый спирт, в

терапевтических дозах следует тщательно наблюдать за беременными женщинами и кормящими грудью матерями.

Особую осторожность следует соблюдать в течение 36 часов после родов.

Необходимо проведение соответствующих контрольных лабораторных исследований (время свертывания крови, АЧТВ и тромбиновое время).

У лиц старше 60 лет (в особенности женщин) повышен риск кровотечений, в связи с чем доза гепарина натрия у данной категории пациентов должна быть уменьшена. Во время терапии гепарином натрия необходимо постоянно следить за клиническими симптомами, указывающими на возможное кровотечение (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т. п.).

При применении гепарина натрия у пациентов с артериальной гипертензией следует регулярно контролировать артериальное давление и проводить адекватную гипотензивную терапию.

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 антитромбоцитарные 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 часов до операции и возобновляется через 6 часов 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.

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 явлениям (угнетение центральной нервной системы, метаболический ацидоз, гаспинг-дыхание) и смерти. Поэтому у

новорожденных и детей до 1 года следует использовать препараты гепарина натрия, не содержащие консервантов.

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит бензиловый спирт, который противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 5 мл препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Фармацевтическое взаимодействие

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

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

Фармакокинетическое взаимодействие

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

Фармакодинамическое взаимодействие

Антикоагулянтное действие гепарина натрия усиливается при одновременном применении с другими лекарственными средствами, влияющими на гемостаз, в т. ч. с

антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин, дипиридамол), антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар), тромболитическими препаратами (альтеплаза, 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, сульфинпиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками, цефамандолом, цефотетаном, вальпроевой кислотой, пропилтиоурацилом.

Перед любыми хирургическими вмешательствами с применением гепарина не менее чем за 5 дней должны быть отменены пероральные антикоагулянты и антиагреганты, т. к. они могут усиливать кровоточивость во время операций или в послеоперационном периоде. Антикоагулянтное действие гепарина натрия уменьшается при одновременном применении с адренокортикотропным гормоном (АКТГ), антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гепаристан 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 превышает 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 абортов, связанных с кровотечением. Необходимо учесть вероятность возникновения осложнений при применении гепарина натрия у беременных женщин с сопутствующими заболеваниями, а также у беременных, получающих дополнительное лечение.

Лактация

Применение препарата Гепаристан 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 превышает потенциальный риск для плода.

Гепарин натрия не выделяется с грудным молоком. Ежедневное применение высоких доз гепарина натрия в течение более 3-х месяцев может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин.

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

Препарат Гепаристан не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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 (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным). Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией в порядке уменьшения значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – умеренная тромбоцитопения (содержание тромбоцитов $(150-100) \times 10^9/\text{л}$), не связанная с выработкой антител и не сопровождающаяся тромбозами (может наблюдаться у 6–30 % пациентов, получающих гепарин); редко – обратимая эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, очень редко – анафилактический шок.

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

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – снижение артериального давления.

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

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

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

Нарушения метаболизма и питания: редко – обратимая задержка калия, метаболический ацидоз.

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: часто – обратимое повышение содержания «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ), 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 надпочечниковой 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, боли в конечностях, гипертермия, крапивница, ринит, конъюнктивит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек.

Общие нарушения и 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 использовать другие препараты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Признаки кровотечения.

Лечение

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

При обширных кровотечениях избыток гепарина натрия нейтрализуют протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина натрия). 1 % (10 мг/мл) раствор протамина сульфата вводят внутривенно очень медленно. Каждые 10 мин 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 со смертельным 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 связывании его с антитромбином III – ингибитором активированных факторов свертывания крови: IIa (тромбина), IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X). 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, XIIa и блокируется их ферментативная активность. Связывание гепарина натрия с антитромбином III имеет электростатическую природу и в значительной степени зависит от длины и состава молекулы (для связывания гепарина натрия с антитромбином III

необходима пентасахаридная последовательность, содержащая 3-О-сульфатированный глюкозамин).

Наибольшее значение имеет способность гепарина 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.

Фармакодинамические эффекты

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 липопроотеинлипазу и, таким образом, оказывает гиполипидемическое действие и препятствует развитию атеросклероза.

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

При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST) гепарин натрия в комбинации с ацетилсалициловой кислотой уменьшает риск развития инфаркта миокарда и снижает смертность. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ гепарин натрия эффективен при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации в сочетании 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 дозах гепарин натрия эффективен для профилактики венозных тромбоэмболий, в т. ч. после хирургических операций.

После внутривенного введения действие гепарина натрия наступает практически сразу, не позднее 10–15 минут и длится недолго - 3–6 ч. После подкожного введения действие гепарина натрия начинается медленно - через 40–60 мин, но длится 8 часов. Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может снизить антитромботический эффект гепарина натрия.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенного введения максимальная концентрация ($C_{\max}$) достигается практически сразу, после подкожного введения - через 2–4 часа.

Распределение

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

Гепарин не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками ретикулоэндотелиальной системы), концентрируется в печени и селезенке.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина 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 гепарина ($T_{1/2}$) - 1–6 часов (в среднем 1,5 часа); $T_{1/2}$ увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии, инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях.

Выводится почками, преимущественно в виде неактивных метаболитов. При введении высоких доз возможно выведение (до 50%) в неизменном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Натрия хлорид

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

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата помещают в ампулы стеклянные из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с кольцом или точкой излома.

На каждую ампулу наносится этикетка из бумаги этикеточной или писчей, или этикетки из бумаги самоклеящейся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или из пленки ПЭТФ.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Препарат Гепаристан совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Б-ФАРМ»

Юридический адрес: 143026, Московская область, г. о. Одинцовский, р. п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А, ком. 2.

Почтовый адрес: 121309, г. Москва, а/я 15

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

e-mail: inbox@b-pharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Б-ФАРМ»

Почтовый адрес: 121309, г. Москва, а/я 15

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

e-mail: inbox@b-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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