

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕПАРИН НАТРИЯ ВЕЛФАРМ, 5000 МЕ/мл, раствор для инъекций.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гепарин натрия.

Каждый мл раствора содержит 5000 МЕ гепарина натрия.

Каждая ампула или флакон объемом 2 мл содержит 10000 МЕ гепарина натрия.

Каждая ампула или флакон объемом 5 мл содержит 25000 МЕ гепарина натрия.

Вспомогательные 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 инъекций.

Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат ГЕПАРИН НАТРИЯ ВЕЛФАРМ 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 тромбозов легочной артерии;
- профилактика и лечение тромбозов легочной артерии, ассоциированных с фибрилляцией предсердий;
- профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в том числе ассоциированных с митральными пороками сердца);
- лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию 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 лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в том числе при гемолитико-уремическом синдроме; гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;
- профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе;
- обработка периферических венозных катетеров.

## **4.2. Режим дозирования и способ применения**

### Режим дозирования

Начальная доза гепарина натрия, вводимого в лечебных целях, 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 вводить в дозе 1000–2000 МЕ/час (24000–48000 МЕ/сутки), разводя гепарин натрия в 0,9 % растворе натрия хлорида;
- при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000–10000 МЕ гепарина натрия каждые 4–6 часов;
- при подкожном введении вводят каждые 12 часов по 15000–20000 МЕ или каждые 8 часов по 8000–10000 МЕ.

### *Лабораторный мониторинг эффективности и безопасности терапии гепарином натрия*

Дозу гепарина натрия необходимо корректировать на основании лабораторных показателей свертываемости крови. При применении гепарина натрия необходимо контролировать время свертывания крови (ВСК) и/или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). 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 1,5–2,0 раза выше нормы), в дальнейшем определять АЧТВ каждые 6 часов.

При болюсном внутривенном введении гепарина натрия рекомендуется определить исходное АЧТВ, затем определять АЧТВ перед каждым болюсным введением с

последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы гепарина натрия.

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

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

Непрерывная внутривенная инфузия является наиболее эффективным способом применения гепарина натрия, лучшим, чем регулярные (периодические) инъекции, так как 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 24–48 часов. Целевой уровень АЧТВ 50–70 секунд 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

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 системы экстракорпорального кровообращения

Начальная доза – не менее 150 МЕ/кг. Далее гепарин натрия вводится путем непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 15–25 капель/минуту по 30000 МЕ на 1 л инфузионного раствора. Общая доза обычно составляет 300 МЕ/кг (если предполагаемая

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

#### Применение при гемодиализе

Начальная доза – 25–30 МЕ/кг (или 10000 МЕ) внутривенно болюсно, затем непрерывная инфузия гепарина натрия 20000 МЕ/100 мг раствора натрия хлорида со скоростью 1500–2000 МЕ/час (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 стойкого антикоагулянтного действия следует продолжить терапию гепарином натрия в полной дозе до тех пор, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень международное нормализованное отношение (МНО). После этого введение гепарина натрия необходимо прекратить.

#### Переход на терапию дабигатраном

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

#### Дети

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

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

Поддерживающая доза: дети в возрасте 1–3 месяцев – 25–30 МЕ/кг/час (800 МЕ/кг/сутки), дети в возрасте 4–12 месяцев – 25–30 МЕ/кг/час (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 секунд).

#### 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 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 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 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).
- Беременность и период грудного вскармливания (в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта).

#### **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, гемофилии, тромбоцитопения, геморрагический диатез;

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

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 тромбозной болезни или в случае развития тромбозных осложнений, следует использовать другие антикоагулянтные средства.

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

Во избежание передозировки необходимо постоянно следить за клиническими симптомами, указывающими на возможную кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т. п.). У 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, тромбозах, инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, а также после хирургических вмешательств и при дефиците антитромбина III. В таких ситуациях требуется более тщательный лабораторный мониторинг (контроль АЧТВ).

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 часов после родов.

Необходимо проведение соответствующих контрольных лабораторных исследований (время свертывания крови, АЧТВ 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 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 использования 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 у детей до 1 года следует применять 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 ампулу или флакон объемом 1, 2 или 5 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### 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 том числе с антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин, дипиридамол, эпопростенол/простагландин), антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар), тромболитическими препаратами (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), нестероидными противовоспалительными препаратами (фенилбутазон, ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.), глюкокортикостероидами и декстраном, в результате чего повышается риск кровотечений.

Кроме того, антикоагулянтное действие гепарина натрия может усиливаться при совместном применении с гидроксихлорохином, сульфипиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками, цефамандолом, цефотетаном, вальпроевой кислотой, пропильтиоурацилом.

Перед любыми хирургическими вмешательствами с применением гепарина натрия, не менее чем за 5 дней должны быть отменены пероральные антикоагулянты и антиагреганты, так как 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 при беременности противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта. Применение при беременности лекарственных препаратов гепарин 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 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 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 ребенка.

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

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

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортом и другими механизмами отсутствуют.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: 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).

*Геморрагические осложнения:* развиваются очень часто. Наиболее типичными являются кровотечения из органов ЖКТ, мочевыводящих путей, из мест введения гепарина натрия, из послеоперационных ран, а также кровоизлияния в областях, подвергающихся давлению. Также могут развиваться кровоизлияния в другие внутренние органы, в том числе в надпочечники (с развитием острой 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 том числе тромбоз глубоких вен ног, тромбоз эмболии 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.

#### Другие нежелательные реакции

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: 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.

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

*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.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* 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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: 8 800 550-99-03

Адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Адрес интернет-сайта: <https://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 протамин сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина натрия). 1 % (10 мг/мл) раствор протамина сульфата вводят внутривенно очень медленно. Каждые 10 минут нельзя вводить более 50 мг (5 мл) протамина сульфата. С учетом быстрого метаболизма гепарина натрия требуемая доза протамина сульфата с течением времени уменьшается. Для расчета необходимой дозы протамина сульфата можно считать, что  $T_{1/2}$  гепарина натрия составляет 30 минут. При применении протамина сульфата отмечались тяжелые анафилактические реакции с летальным исходом, в связи с чем препарат следует вводить только в условиях отделения, оборудованного для оказания экстренной

медицинской помощи при анафилактическом шоке.

Гемодиализ неэффективен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина.

Код АТХ: B01AB01.

ГЕПАРИН НАТРИЯ ВЕЛФАРМ является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Наибольшее значение имеет способность гепарина натрия в комплексе с антитромбином III ингибировать факторы свертывания IIa (тромбин) и Xa. Отношение активности гепарина натрия в отношении фактора 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 (то есть обладает противоаллергическим эффектом).

Гепарин натрия увеличивает почечный кровоток, повышает сопротивление сосудов мозга,

уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, снижает активность сурфактанта в легких, подавляет чрезмерный синтез альдостерона в коре надпочечников, связывает адреналин, модулирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает активность паратгормона. В результате взаимодействия с ферментами гепарин натрия может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина. Клиническое значение этих эффектов гепарина натрия остается неопределенным и недостаточно изученным.

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

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

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

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

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

### Распределение

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

Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

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

### Биотрансформация

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

### Элиминация

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Бензиловый спирт

Натрия хлорид

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

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

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

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



### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

4 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

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

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

При производстве лекарственного препарата на ООО «Велфарм», Россия

По 1 мл, 2 мл, 5 мл препарата в ампулы нейтрального бесцветного стекла с кольцом излома или с надрезом и точкой.

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

1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш, скарификатор ампульный.

20, 48, 50, 96, 100 контурных ячейковых упаковок помещают в тару из гофрированного картона с равным количеством листков-вкладышей и скарификаторов ампульных (для стационаров).

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой.

При производстве лекарственного препарата на ООО «Велфарм-М», Россия

По 1 мл, 2 мл, 5 мл препарата во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми и закатанными колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной, герметично укрытой пленкой полимерной или без нее.

1, 2 контурные ячейковые упаковки или 5, 10 флаконов с перегородками/ложементами или без них помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш.

20, 48, 50, 96, 100 контурных ячейковых упаковок или 100, 240, 250, 480, 500 флаконов помещают в тару из гофрированного картона с равным количеством листков-вкладышей (для стационаров).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

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

Нет особых требований к утилизации.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

115184, г. Москва, пер. Озерковский, д. 12, этаж 1, помещ. I, ком. 9.

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*По вопросам безопасности и эффективности препарата следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:*

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

*По вопросам качества готовой продукции следует обращаться к производителю лекарственного препарата:*

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

или

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект  
Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (495) 780-00-70

E-mail: quality@velpharm-m.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 ВЕЛФАРМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.