

ИНСТРУКЦИЯ

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НАДРОПАРИН ПСК**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Надропарин ПСК.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: надропарин кальция.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инъекций.

СОСТАВ НА 1 МЛ:

Ингредиенты	Количество
<i>Действующее вещество:</i>	
Надропарин кальция	9500 анти-Ха МЕ
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Кальция гидроксид или хлористоводородная кислота	q.s. до pH 5,0-7,5
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Содержание надропарина кальция в различных формах выпуска:

Шприцы по 0,3 мл – 2850 анти Ха МЕ.

Шприцы по 0,4 мл – 3800 анти Ха МЕ.

Шприцы по 0,6 мл – 5700 анти Ха МЕ.

Шприцы по 0,8 мл – 7600 анти Ха МЕ.

Шприцы по 1,0 мл – 9500 анти Ха МЕ.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или слабо-опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТХ

B01AB06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Надропарин кальция – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации из стандартного гепарина. Он представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой приблизительно 4300 дальтон.

Надропарин кальция проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал надропарина кальция. Другие механизмы, обеспечивающие антитромботическое действие надропарина кальция, включают активацию ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток и модификацию реологических свойств крови (снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов).

Фармакодинамика

Надропарин кальция характеризуется более высокой активностью в отношении фактора Ха по сравнению с активностью в отношении фактора IIa. Он обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью.

По сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) надропарин кальция обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и их способность к агрегации и мало выраженным влиянием на первичный гемостаз.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства надропарина кальция определяются на основе биологической активности, т.е. измерения анти-Ха-факторной активности.

Абсорбция

После подкожного введения максимальная анти-Ха активность (C_{max}) достигается приблизительно через 3-5 ч (T_{max}).

Биодоступность практически полная (около 98 %).

После внутривенного введения максимальная анти-Ха активность достигается менее чем через 10 минут, и период полувыведения составляет около 2 ч.

Выведение

Период полувыведения после подкожного введения составляет около 3,5 ч. Однако анти-Ха активность сохраняется в течение минимум 18 часов после введения надропарина кальция в дозе 1900 анти-Ха МЕ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Как правило, функция почек снижается с возрастом, поэтому элиминация надропарина кальция может замедляться (см. ниже раздел «Фармакокинетика: Пациенты с почечной недостаточностью»). Возможная почечная недостаточность в этой группе пациентов требует оценки и соответствующей коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

В клиническом исследовании, посвященном изучению фармакокинетики надропарина кальция при внутривенном введении, у пациентов с различной степенью почечной недостаточности была установлена корреляция между клиренсом надропарина кальция и клиренсом креатинина. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 36-43 мл/мин) AUC и период полувыведения были увеличены на 52 % и 39 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. У этих пациентов плазменный клиренс надропарина кальция был снижен до 63 % от нормальных значений. В исследовании наблюдался широкий диапазон межиндивидуальной вариабельности. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-20 мл/мин) AUC и период полувыведения были повышены до 95 % и 112 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазменный клиренс надропарина кальция у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью был снижен до 50 % от наблюдаемого у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 3-6 мл/мин), находящихся на гемодиализе, AUC и период полувыведения были увеличены на 62 % и 65 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазменный клиренс надропарина кальция у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, был снижен до 67 % от нормальных значений (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика тромбозмболических осложнений:
 - при общехирургических и ортопедических вмешательствах;

– у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной недостаточности и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности) находящихся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии.

- Лечение тромбоэмболии легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
- Профилактика свертывания крови во время гемодиализа.
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к надропарину кальция или любому другому компоненту препарата.
- Наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) II типа, вызванной применением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, или любой тромбоцитопении, вызванной применением надропарина кальция.
- Тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом на антитромбоцитарные антитела *in vitro* в присутствии надропарина кальция (см. раздел «Особые указания»).
- Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином.
- Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки).
- Внутричерепное кровоизлияние.
- Острый инфекционный эндокардит.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Надропарин ПСК с целью лечения тромбоэмболий и венозных тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.
- Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах.
- Местная и регионарная анестезия при плановой хирургии у пациентов, получающих Надропарин ПСК с целью лечения тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Печеночная недостаточность.

- Почечная недостаточность.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Пептические язвы в анамнезе или другие заболевания с повышенным риском кровотечения.
- Хориоретинальные сосудистые заболевания.
- Послеоперационный период после операций на головном и спинном мозге или на глазах.
- При превышении рекомендованной продолжительности лечения (10 дней).
- Несоблюдение рекомендованных условий лечения (в особенности продолжительности и установления дозы на основе массы тела для курсового применения).
- В комбинации с препаратами, усиливающими риск кровотечения, такими, как ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагрегантные средства.
- Пожилой возраст (см. раздел «Особые указания»).
- Пациенты с массой тела менее 40 кг (см. раздел «Особые указания»).
- Проведение спинальной или эпидуральной анестезии (риск развития гематомы), спинномозговая пункция (в т.ч. недавно перенесенная) (см. раздел «Особые указания»).
- При длительном применении высоких доз низкомолекулярных гепаринов нельзя исключать риск развития остеопороза, особенно у пациентов с повышенным риском развития остеопороза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Эксперименты на животных не показали тератогенного или фетотоксического эффектов надропарина кальция.

Применение для профилактики в I триместре беременности

Имеющихся клинических данных недостаточно для оценки возможного тератогенного и фетотоксического эффектов надропарина кальция у человека при применении в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности. Поэтому следует избегать применения Надропарина ПСК в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности.

Применение для профилактики во II и III триместрах беременности

При применении Надропарина ПСК в течение II и III триместра беременности у ограниченного числа пациенток не было выявлено признаков тератогенного или фетотоксического воздействия препарата. Однако для оценки влияния надропарина кальция необходимы дальнейшие исследования. Поэтому применять Надропарин ПСК в профилактических дозах во II и III триместрах беременности следует только в случае необходимости.

При необходимости применения эпидуральной анестезии рекомендуется приостановление профилактического лечения гепарином не менее чем за 12 ч до анестезии.

Грудное вскармливание

В настоящее время имеются лишь ограниченные данные по выделению надропарина кальция в грудное молоко, хотя всасывание надропарина кальция у новорожденных маловероятно. В связи с этим применение Надропарина ПСК в период грудного вскармливания не противопоказано.

Фертильность

Данные клинических исследований о влиянии надропарина кальция на фертильность отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ применения

Надропарин ПСК следует вводить подкожно или внутривенно болюсно.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: первое введение – внутривенно.

Гемодиализ: введение в артериальную линию экстракорпорального контура гемодиализа.

Не вводить внутримышечно!

Дозы

Профилактика тромбоэмболических осложнений

- *При общехирургических вмешательствах*

Рекомендованная доза Надропарина ПСК составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2-4 часа до операции. Затем Надропарин ПСК вводят 1 раз в день в течение всего периода риска тромбообразования (но не менее 7 дней) и до перевода пациента на амбулаторный режим.

- *При ортопедических вмешательствах*

Надропарин ПСК назначают подкожно из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, дозировка зависит

от массы тела пациента (указана в Таблице 1 ниже) и может быть увеличена до 50 % на 4-ый послеоперационный день. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, 2-ая доза – через 12 часов после завершения операции. Далее Надропарин ПСК продолжают применять 1 раз в сутки в течение всего периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.

Таблица 1. Дозирование Надропарина ПСК при профилактике тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах

Масса тела пациента, кг	Доза Надропарина ПСК, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции		Доза Надропарина ПСК, вводимого один раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
<50	0,2	1900	0,3	2850
50-69	0,3	2850	0,4	3800
≥70	0,4	3800	0,6	5700

У пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной недостаточности и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии

Надропарин ПСК назначают подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела пациента и указана в Таблице 2 ниже. Надропарин ПСК применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

Таблица 2. Дозирование Надропарина ПСК при профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбообразования

Масса тела пациента, кг	Доза Надропарина ПСК, вводимого 1 раз в день	
	Объем Надропарина ПСК, мл	Анти-Ха МЕ
≤70	0,4	3800
>70	0,6	5700

Для пожилых пациентов целесообразно снижение дозы до 0,3 мл (2 850 анти-Ха МЕ).

Лечение тромбоэмболии легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей

При отсутствии противопоказаний необходимо как можно раньше начать терапию

пероральными антикоагулянтами. При лечении тромбоза терапия Надропарином ПСК должна продолжаться до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели Международного Нормализованного Отношения.

Надропарин ПСК назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента и указана в Таблице 3 ниже (из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела).

Таблица 3. Дозирование Надропарина ПСК при лечении тромбоза легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Масса тела пациента, кг	Дважды в день, продолжительность 10 дней	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
<50	0,4	3800
50-59	0,5	4750
60-69	0,6	5700
70-79	0,7	6650
80-89	0,8	7600
≥90	0,9	8550

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе

Доза Надропарина ПСК должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий проведения диализа.

Надропарин ПСК вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса. Для пациентов, не имеющих повышенного риска развития кровотечения, рекомендованы начальные дозы, достаточные для проведения 4-х часового сеанса диализа в зависимости от массы тела (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Начальные дозы Надропарина ПСК при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе

Масса тела пациента, кг	Инъекция в артериальную линию петли диализа в начале сеанса диализа	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
<50	0,3	2850
50-69	0,4	3800
≥70	0,6	5700

У пациентов с повышенным риском кровотечения рекомендовано применять половинную дозу препарата для проведения диализа.

В случае, если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, Надропарин ПСК может быть введен дополнительно в меньших дозах. При проведении последующих сеансов диализа доза должна подбираться индивидуально в зависимости от наблюдаемых эффектов. Следует наблюдать за пациентом в течение процедуры диализа в связи с возможным возникновением кровотечений или признаков тромбообразования в системе для диализа.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Надропарин ПСК назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов). Продолжительность лечения обычно составляет 6 дней. В клинических исследованиях пациентам с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без зубца Q Надропарин ПСК назначался в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 325 мг в сутки.

Начальная доза применяется как однократная внутривенная болюсная инъекция, последующие дозы вводятся подкожно. Дозы зависят от массы тела пациента и указаны в Таблице 5 ниже из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела.

Таблица 5. Дозирование Надропарина ПСК при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Масса тела пациента, кг	Начальная доза для внутривенного введения (болюсно), мл	Подкожная инъекция (каждые 12 часов)	Анти-Ха МЕ
<50	0,4	0,4 мл	3800
50-59	0,5	0,5 мл	4750
60-69	0,6	0,6 мл	5700
70-79	0,7	0,7 мл	6650
80-89	0,8	0,8 мл	7600
90-99	0,9	0,9 мл	8550
≥ 100	1,0	1,0 мл	9500

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

- *Профилактика тромбоэмболических осложнений при общехирургических вмешательствах, профилактика свертывания крови во время гемодиализа и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q*

У пациентов пожилого возраста корректировка доз не требуется, за исключением пациентов с почечной недостаточностью. До начала лечения Надропарином ПСК рекомендуется

провести оценку функции почек (см. раздел «Почечная недостаточность» ниже и раздел «Фармакокинетика»).

- *Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной недостаточности и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии*

У пациентов пожилого возраста может потребоваться снижение дозы до 0,3 мг (2850 анти-Ха МЕ).

Почечная недостаточность

- *Профилактика тромбоэмболий*
 - У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) снижение дозы не требуется.
 - У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью наблюдается снижение экскреции надропарина кальция, что приводит к повышенному риску возникновения тромбоэмболии и кровотечений.
 - Если, учитывая индивидуальные факторы риска развития кровотечений и тромбоэмболии у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и менее 50 мл/мин), лечащий врач принимает решение о снижении дозы, доза должна быть снижена на 25-33 % (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).
 - Доза Надропарина ПСК должна быть снижена на 25-33 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).
- *Лечение тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q*

У пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) снижение дозы не требуется.

У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью наблюдается снижение экскреции надропарина кальция, что приводит к повышенному риску развития тромбоэмболии и кровотечений.

Если, учитывая индивидуальные факторы риска кровотечений и тромбоэмболии у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и менее 50 мл/мин), лечащий врач принимает решение о снижении дозы, доза должна быть снижена на 25-33 % (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Надропарин ПСК противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не проводилось специальных исследований для данной группы пациентов.

Общие указания

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т.к. для них могут быть использованы различные единицы дозирования (МЕ или мг). Именно поэтому при длительном лечении недопустимо чередование Надропарина ПСК с другими НМГ.

Надропарин ПСК не предназначен для внутримышечного введения.

При лечении Надропарином ПСК должен проводиться клинический мониторинг измерения количества тромбоцитов (см. раздел «Особые указания»).

Необходимо следовать рекомендациям относительно времени дозирования Надропарина ПСК, если пациенту проводится спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция (см. раздел «Особые указания»).

Дети

В настоящее время недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности применения Надропарина ПСК у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение Надропарина ПСК детям и подросткам не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10,000, <1/1000), очень редко (<1/10000).

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Кровотечение ¹
	Редко	Тромбоцитопения, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению (см. раздел «Особые указания»), тромбоцитоз
	Очень редко	Эозинофилия, обратимая после прекращения лечения

Со стороны иммунной системы	Очень редко	Реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек и кожные реакции, бронхоспазм), анафилактоидные реакции
Со стороны обмена веществ	Очень редко	Обратимая гиперкалиемия, связанная с гипоальдостеронизмом, индуцированная гепарином или его производными у пациентов из группы риска (см. раздел «Особые указания»)
Со стороны половых органов	Очень редко	Приапизм
Со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Кожная сыпь, крапивница, эритема, кожный зуд
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, как правило, транзиторное
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Гематомы в месте инъекции ²
	Часто	Реакции в месте инъекции
	Редко	Кальциноз в месте инъекции ³
	Очень редко	Некроз в месте инъекции (см. раздел «Особые указания»)

Примечания: ¹Геморрагические проявления чаще всего выявлялись у пациентов с другими факторами риска (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

²В некоторых случаях происходит образование твердых узелков, не связанных с инкапсулированием гепарина. Эти узелки обычно исчезают через несколько дней после появления.

³Кальциноз чаще встречается у пациентов с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, например, у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Основным клиническим признаком передозировки при подкожном или внутривенном введении является кровотечение. Необходимо следить за числом тромбоцитов и другими параметрами свертывающей системы крови. Незначительные кровотечения не требуют специальной терапии: обычно достаточно бывает снизить или ввести позже последующую дозу Надропарина ПСК.

Лечение

Рассматривать назначение протамина сульфата необходимо только в тяжелых случаях передозировки. Протамина сульфат оказывает выраженное нейтрализующее действие по отношению к антикоагулянтным эффектам гепарина, однако некоторая анти-Ха активность надропарина кальция сохраняется.

0,6 мл протамина сульфата нейтрализует около 950 анти-Ха МЕ надропарина кальция. Доза протамина сульфата рассчитывается с учетом времени, прошедшего после введения гепарина, с возможным снижением дозы антидота.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Применение некоторых препаратов и классов препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. К таким препаратам относятся: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин и такролимус, триметоприм. Развитие гиперкалиемии может зависеть от сочетания нескольких факторов риска.

При комбинации перечисленных выше препаратов с Надропарином ПСК повышается риск развития гиперкалиемии.

Нерекомендуемые комбинации

Применение Надропарина ПСК не рекомендуется пациентам, использующим другие препараты, которые могут увеличить риск кровотечения:

- ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для обезболивания и другие салицилаты;
- нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды для системного применения;
- антиагреганты (абциксимаб, ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для предотвращения свертывания по кардиологическим и неврологическим показаниям, берапрост, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан).

Совместное применение Надропарина ПСК с данными препаратами повышает риск развития кровотечений, так как салицилаты и НПВП угнетают активность тромбоцитов и отрицательно воздействуют на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для обезболивания и снижения температуры следует применять препараты, не содержащие салицилатов (например, парацетамол).

В ходе клинических исследований при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q надропарин кальция применяли в комбинации с аспирином в дозах, не превышающих 325 мг/сут.

При необходимости совместного применения Надропарина ПСК с НПВП следует обеспечить тщательный клинический мониторинг.

Совместное применение Надропарина ПСК с декстраном 40 (для парентерального применения) повышает риск развития кровотечений, поскольку декстран 40 угнетает активность тромбоцитов.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Следует с осторожностью назначать Надропарин ПСК пациентам, принимающим пероральные антикоагулянты, так как такое сочетание приводит к взаимному усилению эффекта.

При замене надропарина кальция пероральным антикоагулянтом следует обеспечить усиленное клиническое наблюдение и продолжать применение надропарин кальция до стабилизации международного нормализованного отношения (МНО) до требуемого значения.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Совместное применение Надропарина ПСК с препаратами, влияющими на гемостаз на различных уровнях, повышает риск кровотечений. Таким образом, у пациентов всех возрастов совместное применение НМГ в терапевтических дозах с антикоагулянтами для перорального применения, антиагрегантами (абциксимаб, НПВП, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) и тромболитиками требует тщательного клинического наблюдения и лабораторного мониторинга.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Поскольку при применении гепаринов существует возможность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), в течение всего курса лечения Надропарином ПСК необходимо контролировать уровень тромбоцитов.

Сообщалось о редких случаях ГИТ, в том числе тяжелой, которые могли быть связаны с артериальным или венозным тромбозами. Возможность развития ГИТ важно учитывать в следующих случаях:

- при тромбоцитопении;
- при значительном уменьшении уровня тромбоцитов (на 30-50 % по сравнению с нормальными показателями);
- при отрицательной динамике клинических проявлений тромбоза, по поводу которого пациент получает лечение;

- при возникновении тромбоза на фоне лечения флебита, легочной эмболии, тромбоза артерий нижних конечностей, инфаркта миокарда или инсульта;
- при ДВС-синдроме.

В этих случаях необходимо немедленно организовать постоянный мониторинг уровня тромбоцитов. Применение Надропарина ПСК при этом следует прекратить.

Указанные эффекты имеют иммуноаллергическую природу и обычно отмечаются между 5-м и 21-м днем лечения, но могут возникать и раньше, если у пациента имелась гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе. Также сообщалось об отдельных случаях развития ГИТ после 21 дня лечения.

При наличии гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе (на фоне обычных или низкомолекулярных гепаринов) лечение Надропарином ПСК может быть назначено при необходимости. Однако в этой ситуации показаны строгий клинический мониторинг и, как минимум, ежедневное измерение числа тромбоцитов. При возникновении тромбоцитопении применение Надропарина ПСК следует немедленно прекратить.

Если тромбоцитопения развивается на фоне лечения гепаринами (обычными или низкомолекулярными), следует рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов других групп. Если другие препараты недоступны, а лечение антикоагулянтами необходимо продолжить, то возможно применение другого низкомолекулярного гепарина. В этом случае следует ежедневно наблюдать за числом тромбоцитов в крови, и лечение должно быть прекращено как можно раньше, поскольку признаки исходной тромбоцитопении продолжают наблюдаться после замены препарата (см. раздел «Противопоказания»).

Контроль агрегации тромбоцитов, основанный на тестах *in vitro*, имеет ограниченное значение при диагностике гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Следует проявлять осторожность при назначении Надропарина ПСК в следующих ситуациях, поскольку они могут быть связаны с повышенным риском кровотечения:

- печеночная недостаточность;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- история язвенной болезни или других органических поражений, которые могут кровоточить;
- хориоретинальные сосудистые заболевания;
- послеоперационный период после операции на головном мозге, спинном мозге или глазах;
- пожилой возраст;
- пациенты с массой тела менее 40 кг.

Лабораторный мониторинг

Контроль уровня тромбоцитов у пациентов, получающих НМГ и имеющих факторы риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Для своевременного обнаружения ГИТ в ходе лечения оптимально проводить мониторинг состояния пациентов следующим образом:

- *После хирургического вмешательства или травмы (за последние 3 месяца):* при применении Надропарина ПСК с целью лечения или профилактики необходим регулярный биологический мониторинг, так как заболеваемость ГИТ у таких пациентов составляет 0,1 % и даже >1 %. Определение концентрации тромбоцитов необходимо проводить:
 - до начала лечения НМГ или в первые 24 часа после начала лечения;
 - 2 раза в неделю в течение первого месяца лечения (период максимального риска);
 - 1 раз в неделю до окончания лечения в случае длительной терапии.
- *При отсутствии хирургического вмешательства или травмы за последние 3 месяца:* при применении Надропарина ПСК с целью лечения или профилактики регулярный биологический мониторинг необходим в следующих случаях:
 - при наличии в анамнезе терапии НФГ или НМГ за последние 6 месяцев - ввиду заболеваемости ГИТ >0,1 % и даже >1 %;
 - при наличии сопутствующих заболеваний - ввиду потенциальной опасности ГИТ у таких пациентов.
- *В остальных случаях,* ввиду низкой заболеваемости ГИТ (<0,1 %), определение концентрации тромбоцитов необходимо проводить:
 - до начала лечения НМГ или в первые 24 часа после начала терапии;
 - при появлении специфических клинических признаков ГИТ (артериальная или венозная тромбоземболия, болезненное поражение кожи в месте инъекции, признаки аллергии и гиперчувствительности в ходе терапии). Следует сообщать пациентам о возможности появления подобных клинических признаков и необходимости обратиться к своему врачу в случае их появления.

Возможность развития ГИТ следует рассмотреть при снижении содержания тромбоцитов до уровня $<150000/\text{мм}^3$ ($150 \times 10^9/\text{л}$) или на 30-50 % по сравнению с исходным значением.

При легкой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) нет необходимости снижать дозу надропарина кальция.

Любое значительное снижение уровня тромбоцитов (на 30-50 % от исходного значения) требует срочного внимания еще до того, как уровень достигнет критического порогового

значения. В случае снижения уровня тромбоцитов необходимо:

- 1) немедленно оценить динамику тромбоцитопении;
- 2) прекратить применение гепарина, если подтверждено продолжающееся снижение уровня тромбоцитов при отсутствии других очевидных причин тромбоцитопении;
- 3) провести профилактику или лечение тромботического осложнения ГИТ.

Если необходимо дальнейшее лечение антикоагулянтами, следует заменить гепарин антикоагулянтом другого класса в профилактической или терапевтической дозе в зависимости от ситуации.

В случае замены гепарина на антагонисты витамина К (АВК) последние следует назначать только после нормализации уровня тромбоцитов, так как в противном случае существует риск усиления тромботического эффекта.

Замена гепарина антагонистами витамина К

- Необходимо обеспечить тщательный клинический и лабораторный мониторинг (протромбиновое время по Квику и международное нормализованное отношение) для контроля за действием АВК.
- Так как полное действие антагонистов витамина К проявляется по истечении некоторого периода времени, следует продолжать введение гепарина в эквивалентной дозе, пока это необходимо для достижения уровня МНО, допустимого при данном показании, при двух последовательных измерениях.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как надропарин кальция в основном выводится почками, то это приводит к уменьшению экскреции надропарина кальция у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика: Пациенты с почечной недостаточностью»). Поэтому у такой группы пациентов присутствует больший риск кровотечения и требуется большая осторожность при лечении. Решение об уменьшении или сохранении дозы для пациента с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин принимается врачом, который должен оценить индивидуальный риск кровотечения для пациента по сравнению с риском развития тромбоза (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Перед началом лечения Надропарин ПСК необходимо оценить функцию почек (см. раздел «Противопоказания»).

Гиперкалиемия

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона, что может привести к гиперкалиемии, особенно у пациентов с повышенным калием в крови или у пациентов с риском повышения содержания калия в крови, например, у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом или у пациентов, принимающих препараты, которые могут вызывать гиперкалиемию (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего действия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).

Риск гиперкалиемии повышается при длительной терапии, но обычно обратим при отмене. У пациентов, находящихся в группе риска, следует контролировать уровень калия в крови.

Спинальная/эпидуральная анестезия/спинномозговая пункция и сопутствующие лекарственные препараты

Риск возникновения спинальных/эпидуральных гематом после использования надропарина кальция, приводящих к неврологическим расстройствам, в том числе длительным или постоянным параличам, повышается у пациентов с установленными эпидуральными катетерами или сопутствующим применением других лекарств, которые могут повлиять на гемостаз, таких как НПВП, антиагрегантные средства или другие антикоагулянты. Риск также увеличивается при проведении травматичных или повторных эпидуральных или спинномозговых пункций.

Поэтому вопрос о комбинированном применении нейроаксиальной блокады и антикоагулянтов должен решаться индивидуально после оценки соотношения польза/риск в следующих ситуациях:

- у пациентов, которые уже получают антикоагулянты, должна быть обоснована необходимость спинальной или эпидуральной анестезии;
- у пациентов, которым планируется elective хирургическое вмешательство с применением спинальной или эпидуральной анестезии, должна быть обоснована необходимость введения антикоагулянтов.

Если пациенту проводится люмбальная пункция или спинальная или эпидуральная анестезия, следует соблюдать интервал минимум 12 часов между введением Надропарина ПСК в профилактических дозах или 24 часа в терапевтических дозах и введением или удалением спинального/эпидурального катетера или иглы. Для пациентов с почечной недостаточностью могут рассматриваться более длительные интервалы.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентом с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боль в спине, сенсорные или двигательные нарушения (онемение или слабость нижних конечностей), проблемы с

мочевым пузырем и/или кишечником. Пациентов следует проинструктировать о необходимости информирования врача при появлении неврологических симптомов.

При обнаружении нарушений в неврологическом статусе пациента требуется срочная соответствующая терапия, включая декомпрессию спинного мозга.

Салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты и антиагрегантные средства

При профилактике или лечении венозных тромбозов, а также при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе не рекомендуется совместное назначение Надропарина ПСК с такими препаратами, как ацетилсалициловая кислота, другие салицилаты, НПВП и антиагрегантные средства, т.к. это может увеличить риск развития кровотечений. Если таких комбинаций нельзя избежать, необходимо проводить тщательное клиническое и биологическое наблюдение.

В клинических исследованиях у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без повышения зубца Q надропарин кальция применялся в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозах, не превышающих 325 мг в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некроз кожи

О кожных некрозах сообщалось очень редко. Этому предшествовали пурпура или инфильтрированные или болезненные эритематозные пятна с присутствием или отсутствием общих признаков. В таких случаях лечение должно быть немедленно прекращено.

Пациенты с механическими клапанными протезами (включая беременных женщин)

Применение надропарина кальция для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. В связи с невозможностью оценить эффективность и безопасность, применение препарата Надропарин ПСК для снижения риска тромбозов и эмболий у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца не рекомендуется.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца имеют высокий риск развития тромбозов и эмболий. Имеющийся ограниченный опыт применения надропарина кальция не позволяет рекомендовать применение препарата Надропарин ПСК для снижения риска тромбозов и эмболий у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца.

Низкая масса тела

Перед началом лечения Надропарином ПСК необходимо оценить функцию почек (см.

раздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением существует повышенный риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Безопасность и эффективность профилактических доз Надропарина ПСК не полностью оценены у пациентов с ожирением (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$), и рекомендации по подбору дозы отсутствуют. Поэтому рекомендуется наблюдение данных пациентов на предмет появления признаков и симптомов тромбоэмболических осложнений.

Дети

В настоящее время недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности применения Надропарина ПСК у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение Надропарина ПСК детям и подросткам не рекомендуется.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Нет данных о влиянии Надропарина ПСК на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инъекций 9500 анти-Ха МЕ /мл.

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в шприце из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл с системой защиты иглы или без нее.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 5 шприцев в ложемент из ПВХ с покрытием бумагой или без покрытия. По 2 ложементов вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

По 1 шприцу в блистер из ПВХ, с покрытием бумагой или без покрытия. По 2 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

На каждую пачку может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ /ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, /ОРГАНИЗАЦИЯ,
ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

ООО «ПСК Фарма», Россия.

Юридический адрес:

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Адрес места производства:

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234-16-99.

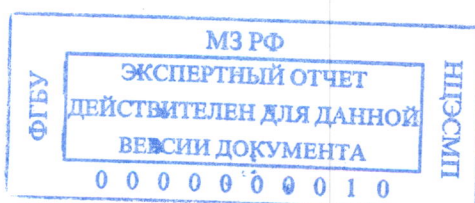
E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Представитель

ООО «ПСК Фарма»



Е.М.Арефьева



134631

Пошаговая инструкция для самостоятельного введения

1) Общая важная информация

- Протрите рабочую поверхность и вымойте руки водой и мылом перед началом манипуляций;
- Вскройте блистер, оторвав пломбу;
- Достаньте предварительно заполненный шприц из блистерной упаковки;
- Отверните навинчивающуюся крышечку с предварительно заполненного шприца;
- Положите предварительно заполненный шприц на рабочую поверхность после того, как отвернете крышечку.

2) Подготовка шприца и иглы для инъекции

- Достаньте контейнер с иглой из блистера;
- Удалите защитную пленку с контейнера, как показано на рис. 1 (игла должна оставаться в контейнере);

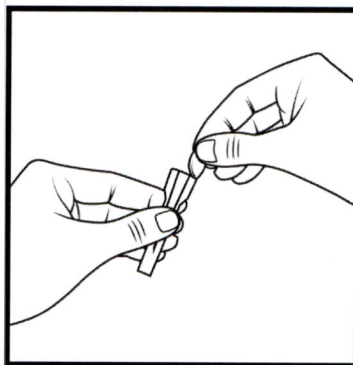


Рис. 1

- Крепко взяв шприц, содержащий бесцветный раствор препарата, аккуратно наденьте на него иглу, не вынимая ее из контейнера;
- Не вынимая иглу из контейнера, зафиксируйте шприц и иглу винтовым движением шприца;
- Достаньте иглу из контейнера, потянув за шприц. Не нажимайте на поршень. (рис. 2);

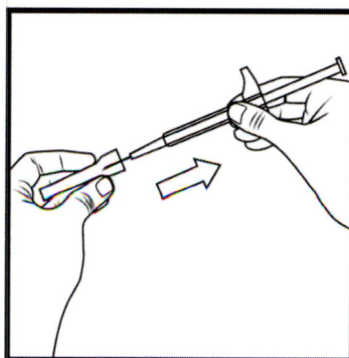


Рис. 2

- шприц подготовлен к инъекции.

3) Подготовка места инъекции

- Выберите место для инъекции. Это должна быть кожная складка в области передней брюшной стенки с левой или с правой стороны, на расстоянии 5-10 см ниже пупка. Необходимо отступить не меньше, чем на 5 см от любых шрамов. Препарат не следует вводить в отечные или болезненные участки кожи, а также с кровоизлияниями или гематомами.
- Обработайте кожу тампоном со спиртовым раствором, немного подождать, чтобы кожа высохла (рис. 3).

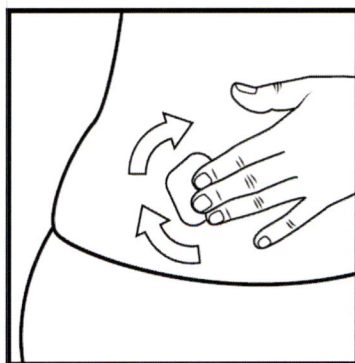


Рис. 3

4) Введение препарата

- Возьмите шприц в руку между 2 пальцами, расположив большой палец на поршне;
- Проверьте, чтобы в шприце не было воздушных пузырьков, нажимая на поршень до появления первой капли раствора на кончике иглы (рис. 4);

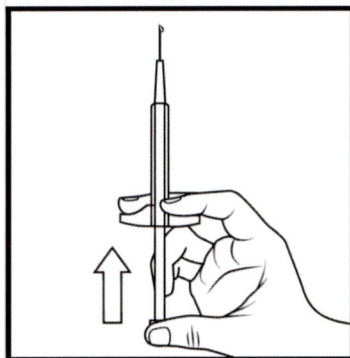


Рис. 4

- Держите шприц под углом 45-90° к поверхности кожи с иглой, обращенной в сторону места инъекции;
- Держа шприц в одной руке, другой рукой, между большим и указательным пальцами, возьмите осторожно кожную складку в месте, где кожа предварительно была обработана;

- Продолжая держать кожную складку, поднести шприц к месту инъекции, быстро введите иглу в кожную складку (рис. 5);

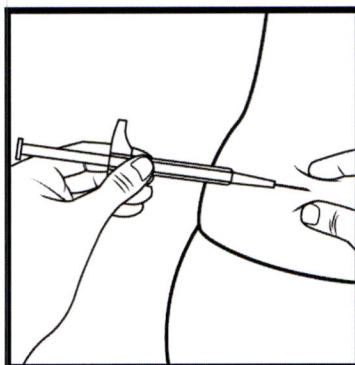


Рис. 5

- Медленно нажимайте на поршень шприца с постоянным усилием до тех пор, пока препарат будет полностью введен в кожу;
- Вводите препарат медленно в течение 30 секунд;
- Отпустите кожную складку и осторожно удалите иглу.

5) Уничтожение инъекционных материалов

- Для безопасного и надежного обращения с отходами, использованные шприцы, контейнер от иглы и саму иглу поместите в контейнер для использованных острых медицинских предметов и отходов (рис. 6).

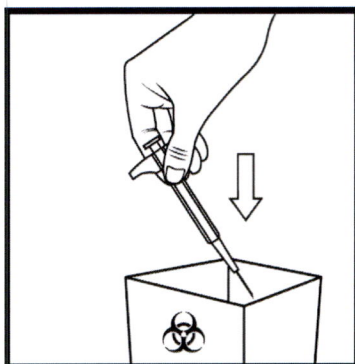


Рис. 6