

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Элмапарин®

| | |
|---|--|
| Регистрационный номер: ЛП-006701 | |
| Торговое наименование: Элмапарин® | |
| Международное непатентованное наименование (МНН): надропарин кальция | |
| Лекарственная форма: раствор для инъекций | |

| | |
|--|-------------------------|
| Состав | |
| 1 мл препарата содержит: | |
| <i>Действующее вещество:</i> | |
| Надропарин кальция | 9500 анти-Ха МЕ (95 мг) |
| <i>Вспомогательные вещества:</i> | |
| 0,1 М раствор натрия гидроксида или 3 М раствор хлористоводородной кислоты | до pH 4,5 – 8,0 |
| Вода для инъекций | до 1,0 мл |

Описание
Прозрачный бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа
Антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТХ: B01AB06

Фармакологические свойства
Механизм действия
Надропарин – низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации из стандартного гепарина. Представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой приблизительно 4300 дальтон. Надропарин 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 антитромбический потенциал надропарина. Другие механизмы, обеспечивающие антитромбическое действие надропарина, включают активацию ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток и модификация реологических свойств крови (снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов).
Фармакодинамика
Надропарин характеризуется более высокой активностью в отношении фактора Ха по сравнению с активностью в отношении фактора IIIa. Он обладает как немедленной, так и пролонгированной антитромботической активностью. По сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) надропарин обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и их способность к агрегации и мало выраженным влиянием на первичный гемостаз.
Фармакокинетика
Фармакокинетические свойства надропарина 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 часов (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 в дозе 1900 анти-Ха МЕ.

Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
Как правило, функция почек снижается с возрастом, поэтому элиминация надропарина 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 при внутривенном введении, у пациентов с различной степенью почечной недостаточности была установлена корреляция между клиренсом надропарина и клиренсом креатинина. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 36-43 мл/мин) АUC и период полувыведения были увеличены на 52 % и 39 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. У этих пациентов плазменный клиренс надропарина 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) АUC и период полувыведения были повышены до 95 % и 112 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазменный клиренс надропарина 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, АUC и период полувыведения были увеличены на 62 % и 65 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазменный клиренс надропарина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, был снижен до 67 % от нормальных значений (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению
Профилактика тромбозмобилических 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 тромбозмболии 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 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.
- 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).
- Внутречерепное кровоизлияние.
- Острый инфекционный эндокардит.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих препарат с целью лечения тромбозмболий 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 препарат с целью лечения тромбозмболии 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 установление 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), антиагреганты 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
Опыты на животных не показали тератогенного или фетотоксического эффектов надропарина.

Применение для профилактики в I триместре беременности
Имеющихся клинических данных недостаточно для оценки возможного тератогенного и фетотоксического эффектов надропарина у человека при применении в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности. Поэтому следует избегать применения препарата 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 в течение II и III триместра беременности у ограниченного числа пациенток не было выявлено признаков тератогенного и фетотоксического воздействия препарата. Однако для оценки влияния надропарина необходимы дальнейшие исследования. Поэтому применять препарат 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 надроприна в грудное молоко, хотя всасывание надропарина у новорожденных маловероятно. В связи с этим применение надропарина в период грудного вскармливания не противопоказано.

Фертильность
Данные клинических исследований о влиянии надропарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы
Способ применения
Надропарин 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 тромбозмобилических осложнений
- При *общехирургических вмешательствах*
Рекомендованная доза препарата составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2-4 часа до операции. Затем препарат 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*
Препарат 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 препарат продолжают применять 1 раз в сутки в течение всего периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.

| Масса тела пациента (кг) | Доза препарата, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции | | Доза препарата, 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 Препарат назначают подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела пациента и указана в таблице 2. Препарат применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

| Масса тела пациента (кг) | Доза препарата, вводимого 1 раз в сутки | |
|--------------------------|---|------------|
| | Объем препарата, мл | Анти-Ха МЕ |
| ≤ 70 | 0,4 | 3800 |
| > 70 | 0,6 | 5700 |

Для пожилых пациентов целесообразно снижение дозы до 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ).
Лечение тромбозмболии 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 тромбозмболии терапия препаратом должна продолжаться до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели Международного Нормализованного Отношения. Препарат назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента и указана в таблице 3 (из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела).

| 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 препарата должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа. Препарат 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).

| Масса тела пациента (кг) | Ињьекция 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, препарат 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
Препарат 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 препарат назначался в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 325 мг в сутки. Начальная доза применяется как однократная внутривенная болюсная ињьекция, последующие дозы вводятся подкожно. Дозы зависят от массы тела пациента и указаны в таблице 5 из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела.

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

Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
- *Профилактика тромбозмобилических 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 препаратом рекомендуют провести оценку функции почек (см. разделы «Почечная недостаточность», «Фармакокинетика»).
- *Профилактика тромбозмобилических 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 мл (2850 анти-Ха МЕ).
Почечная недостаточность
- *Профилактика тромбозмболий*
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, что приводит к повышенному риску возникновения тромбозмболии и кровотечений.

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

Доза препарата 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 тромбозмболий, 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, что приводит к повышенному риску развития тромбозмболии и кровотечений.

Если, учитывая индивидуальные факторы риска развития кровотечений и тромбозмболии 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»).

Препарат 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 с другими НМГ.

Градуированные шприцы предназначены для подбора дозы в зависимости от массы тела пациента.

Препарат не предназначен для внутримышечного введения.

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


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

Инструкция по самостоятельному выполнению ињьекции

- Вымойте руки и участок кожи (место для ињьекции), в который Вы будете вводить препарат, водой с мылом. Высушите их.
- Примите удобное положение «сидя» или «лежа» и расслабьтесь. Убедитесь, что Вы хорошо видите место, в которое собираетесь вводить препарат. Оптимально использовать кресло для отдыха, шезлонг или кровать, обложенную подушками для опоры.
- Выберите место для проведения ињьекции в правой или левой части живота. Это место должно находиться на расстоянии как минимум 5 см от пупка или вокруг имеющихся рубцов и кровоподтеков. Чередујте места ињьекций в правой и левой частях живота в зависимости от того, куда Вы вводили препарат в предыдущий раз.
- Протрите место для ињьекции тампоном, смоченным спиртом.
- Осторожно снимите колпачок с иглы шприца с препаратом. Отложите колпачок. Шприц предварительно заполнен и готов к использованию. Не нажимайте на поршень для вытеснения пузырьков воздуха до введения иглы в место ињьекции. Это может привести к потере препарата. После удаления колпачка не допускайте прикосновения иглы к каким-либо предметам. Это необходимо для сохранения стерильности иглы.
Внимание: при наличии защитной этикетки для иглы – следуйте Инструкции по использованию защитной этикетки для иглы, приведенной ниже.
- Удерживайте шприц в одной руке так, как Вы держите карандаш, а другой рукой осторожно сожмите протертое спиртом место для введения препарата между большим и указательным пальцами так, чтобы образовать складку кожи. Удерживайте кожную складку все время, пока Вы вводите препарат.
- Удерживайте шприц таким образом, чтобы игла была направлена вниз (вертикально под углом 90°). Введите иглу на всю длину в кожную складку.
- Нажмите пальцем на поршень. Это обеспечит введение препарата в подкожную жировую ткань живота. Удерживайте кожную складку все время, пока Вы вводите препарат.
- Извлеките иглу, потянув ее назад без отклонения от оси. Теперь можно прекратить удержание кожной складки.
Внимание: при наличии устройства предохранительного – следуйте Инструкции по использованию устройства предохранительного, приведенной ниже.
- В целях предотвращения образования кровоподтека не растирайте место ињьекции после введения препарата.
- Утилизируйте использованный одноразовый шприц в мусорный контейнер.

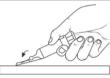
При применении препарата строго придерживайтесь рекомендаций, представленных в данной инструкции, а также указаний врача или провизора. При возникновении вопросов обратитесь к врачу или провизору.


Инструкция по использованию защитной этикетки для иглы (при ее наличии)
Не вскрывая упаковку, проверьте целостность шприца, а также отсутствие жидкости в контурной ячейковой упаковке. Если Вы сомневаетесь в целостности шприца или его герметичности, возьмите другую упаковку. Откройте контурную ячейковую упаковку. Проверьте содержание препарата в шприце.


-  **Внимание:** не снимайте защитный колпачок до изгиба защитной этикетки! Согните защитную этикетку для иглы в сторону приблизительно на 90°.

-  Снимите защитный колпачок.

-  Сделайте ињьекцию, как обычно.

- 

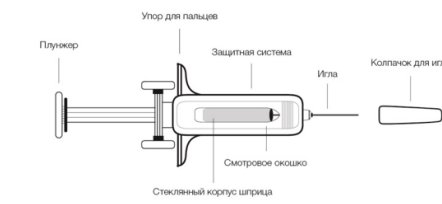
Внимание: не закрепляйте иглу в защитную этикетку пальцами! Одной рукой закрепите иглу путем размещения защитной этикетки на жесткой устойчивой поверхности. Затем нажмите на защитную этикетку.
- 

Согните защитную этикетку приблизительно на 90° до тех пор, пока игла со слышимым щелчком не окажется в пластиковой части защитной этикетки.
- 

Утилизируйте одноразовый шприц с иглой в мусорный контейнер.


Инструкция по использованию устройства предохранительного

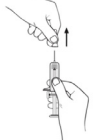
Внешний вид шприца перед применением





Не вскрывая упаковку, проверьте целостность шприца, а также отсутствие жидкости в контурной яичковой упаковке. Если Вы сомневаетесь в целостности шприца или его герметичности, возьмите другую упаковку.


Откройте контурную яичковую упаковку. Проверьте содержание препарата в шприце.


- 

Внимание: Вынимаем шприц из упаковки, не тяните шприц за плунжер или колпачок для иглы. Выньте шприц из упаковки, как показано на рисунке.
- 

Внимание: Не снимайте колпачок иглы, держась за плунжер или основание иглы. Снимите колпачок иглы, как показано на рисунке, держась за защитную систему во избежание травмирования или изгиба иглы.
- 

Сделайте инъекцию, как обычно.
- 

Зажав корпус шприца между указательным и средним пальцами, надавите на плунжер вниз до упора, чтобы ввести весь раствор.
Внимание: Раствор должен быть введен полностью для срабатывания защитной системы.
- 

После завершения инъекции воспользуйтесь одним из предложенных вариантов:
1) Выньте иглу из места инъекции и отпустите плунжер. Дождитесь пока защитная система полностью закроет иглу.
2) Не вынимая иглу из места инъекции, отпустите плунжер. Дождитесь пока защитная система полностью закроет иглу.
Внимание: Если защитная система не активировалась или активировалась частично – выбросите шприц с незащищенной иглой. Т.к. игла не защищена, обратите особое внимание на то, чтобы избежать травм.
- 

Выбросите шприц с защищенной иглой в мусорный контейнер.

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 (≥ 1/10000, < 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 гепарининдуцированную 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 гипоплаздоростеронизмом, индуцированной 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») |

- Геморрагические проявления чаще всего выявлялись у пациентов с другими факторами риска (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- В некоторых случаях происходит образование твердых узелков, не связанных с инкапсулированием гепарина. Эти узелки обычно исчезают через несколько дней после появления.
- Кальциноз 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 препарата.

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 сохраняется. 0,6 мл протамина сульфата нейтрализует около 950 анти-Ха МЕ надропарина. 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 повышается риск развития гиперкалиемии.

Нерекомендуемые комбинации

Применение надропарина 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 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 обезбоживания 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 применяли в комбинации с аспиринном в дозах, не превышающих 325 мг/сут.

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

Совместное применение надропарина 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 пациентам, принимающим пероральные антикоагулянты, так как такое сочетание приводит к взаимному усилению эффекта.

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Совместное применение надропарина 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, в течение всего курса лечения препаратом необходимо контролировать уровень тромбоцитов.

Сообщалось о редких случаях ГИТ, в том числе тяжелой, которые могли быть связаны с артериальными 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 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 имелись 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 препаратом может быть назначено при необходимости. Однако в этой ситуации показаны строгий клинический мониторинг и, как минимум, ежедневное измерение числа тромбоцитов. При возникновении тромбоцитопении применение препарата 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 препарата 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 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 ч после начала лечения;
- 2 раза в неделю в течение первого месяца лечения в (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 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 ч после начала терапии;
- при появлении специфических клинических признаков ГИТ (артериальная или венозная тромбоземблия, 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/мм³ (150*10⁹/л) или на 30 % - 50 % по сравнению с исходным значением.

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

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 тромбоцитов необходимо:

- немедленно оценить динамику тромбоцитопении;
- прекратить применение гепарина, если подтверждено продолжающееся снижение уровня тромбоцитов при отсутствии других очевидных причин тромбоцитопении;
- 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 (протромбированное 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 в основном выводится почками, то это приводит к уменьшению экскреции надропарина 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 тромбоземболии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Перед началом лечения препаратом 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, пациенты с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом или у пациентов, принимающих препараты, которые могут вызывать гиперкалиемию (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего действия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)). 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, 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 НПВС, 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 планируют 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 ч между введением препарата в профилактических дозах или 24 ч 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 тромбоземболий, а также при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе не рекомендуется совместное назначение 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 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 инфильтрованные или болезненные эритематозные пятна с присутствием или отсутствием общих признаков. В таких случаях лечение должно быть немедленно прекращено.

Аллергия на латекс

Колпачок иглы предварительно заполненного шприца состоит из натуральной обезвоженной резины – производного латекса, что может явиться причиной аллергической реакции.

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 для снижения риска тромбозов и эмболий у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца не рекомендуется.

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

Низкая масса тела

Перед началом лечения препаратом необходимо оценить функцию почек (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением существует повышенный риск возникновения тромбоземблических осложнений. Безопасность и эффективность профилактических доз препарата не полностью оценены у пациентов с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²) и рекомендации по подбору дозы отсутствуют. Поэтому рекомендуется наблюдение данных пациентов на предмет появления признаков и симптомов тромбоземблических осложнений.

Дети

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Раствор для инъекций 9500 МЕ анти-Ха МЕ/мл.

По 0,2 мл (1900 анти-Ха МЕ), 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ), 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ), 0,5 мл (4750 анти-Ха МЕ), 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ), 0,7 мл (6650 анти-Ха МЕ), 0,8 мл (7600 анти-Ха МЕ) или 1,0 мл (9500 анти-Ха МЕ) в шприцы стеклянные стерильные, укомплектованные устройствами предохранительными или защитными этикетками для игл, или без устройств предохранительных или защитных этикеток для игл.

По 2 шприца в контурную яичковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтиленерефталатной с пленкой полимерной или фольгой алюминиевой лакированной, или без пленки полимерной и фольги алюминиевой лакированной.

По 1, 2, 3, 5 или 10 контурных яичковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 0,2 мл (1900 анти-Ха МЕ), 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ), 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ), 0,5 мл (4750 анти-Ха МЕ), 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ), 0,7 мл (6650 анти-Ха МЕ), 0,8 мл (7600 анти-Ха МЕ) или 1,0 мл (9500 анти-Ха МЕ) в ампулы из бесцветного или окрашенного стекла.

По 5 или 10 ампул из стекла в контурную яичковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтиленерефталатной с пленкой полимерной или фольгой алюминиевой лакированной, или без пленки полимерной и фольги алюминиевой лакированной, или в форму из картона.

По 1, 2, 3 или 4 контурные яичковые упаковки или формы из картона с 5 ампулами или по 1 или 2 контурные яичковые упаковки или формы из картона с 10 ампулами вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В потребительской упаковке при температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после окончания срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Гротекс», Россия
195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87
Факс: +7 812 385 47 88

Производитель/Организация, принимающая претензии

ООО «Гротекс», Россия
195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87
Факс: +7 812 385 47 88
www.solopharm.com
www.elmaparine.ru