

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**НАДРОПАРИН КАЛЬЦИЯ**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Надропарин кальция

**Международное непатентованное наименование:** надропарин кальция

**Лекарственная форма:** раствор для инъекций

**Состав**

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

надропарин кальция – 9500 МЕ анти-Ха-факторной активности

Вспомогательные вещества:

кальция гидроксид или хлористоводородная кислота – до pH 4,5-7,5, вода для инъекций – до 1,0 мл.

	Состав на 1 шприц				
	объем наполнения 0,3 мл	объем наполнения 0,4 мл	объем наполнения 0,6 мл	объем наполнения 0,8 мл	объем наполнения 1,0 мл
<u>Действующее вещество:</u>					
Надропарин кальция	– 2850 МЕ анти-Ха- факторной активности	– 3800 МЕ анти-Ха- факторной активности	– 5700 МЕ анти-Ха- факторной активности	– 7600 МЕ анти-Ха- факторной активности	– 9500 МЕ анти-Ха- факторной активности
<u>Вспомогательные вещества:</u>					
Кальция гидроксид или Хлористово- дородная кислота	– до pH 4,5-7,5	– до pH 4,5-7,5	– до pH 4,5-7,5	– до pH 4,5-7,5	– до pH 4,5-7,5
Вода для инъекций	– до 0,3 мл	– до 0,4 мл	– до 0,6 мл	– до 0,8 мл	– до 1,0 мл

**Описание:**

Прозрачный или слабоопалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия.

**Код АТХ:** В01АВ06

**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 (ТФPI), 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 часов ( $T_{max}$ ).

Биодоступность практически полная (около 98 %).

После внутривенного введения максимальная анти-Ха активность достигается менее чем через 10 минут, и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 2 часов.



## *Выведение*

Период полувыведения после подкожного введения составляет около 3,5 часов. 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 тромбозов и эмболий;
- 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 кальция 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 кальция с целью лечения тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

### **С осторожностью**

- при печеночной недостаточности;
- при почечной недостаточности;
- при тяжелой артериальной гипертензии;



- при пептических язвах в анамнезе или других заболеваниях с повышенным риском кровотечения;
- при хориоретинальных сосудистых заболеваниях;
- в послеоперационном периоде после операций на головном и спинном мозге или на глазах;
- при превышении рекомендованной продолжительности лечения (10 дней);
- в случае несоблюдения 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;
- у пациентов пожилого возраста (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с массой тела менее 40 кг (см. раздел «Особые указания»);
- при проведении 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, так как 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 кальция.

#### *Применение для профилактики тромбозов 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 кальция в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности.

#### *Применение для профилактики тромбозов во II и III триместрах беременности*

При применении надропарина кальция 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 кальция в профилактических дозах во II и III триместрах беременности следует только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения эпидуральной анестезии рекомендуется приостановление профилактического лечения гепарином не менее чем за 12 часов 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 кальция в период грудного вскармливания не противопоказано.

#### *Фертильность*

Данные клинических исследований о влиянии надропарина кальция на фертильность отсутствуют.

#### **Способ применения и дозы**

Надропарин кальция 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.

#### ***Рекомендованные дозы***

##### *Профилактика тромбоэмболических осложнений*

– *При общехирургических вмешательствах*

Рекомендованная доза надропарина кальция составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2-4 часа до операции, затем надропарин кальция 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 кальция назначают подкожно, из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, дозировка зависит от массы тела пациента (указана ниже в Таблице 1), 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 кальция 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 кальция при профилактике тромбоэмболических осложнений при ортопедических вмешательствах

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

Таблица 2. Дозирование надропарина кальция при профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбообразования

Масса тела пациента (кг)	Доза надропарина кальция, вводимого 1 раз в день	
	Объем надропарина кальция, 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 тромбоэмболии терапия надропарин

кальция должна продолжаться до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели международного нормализованного отношения (МНО).

Надропарин кальция 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 кальция при лечении тромбозов 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 мл	3800
50-59	0,5 мл	4750
60-69	0,6 мл	5700
70-79	0,7 мл	6650
80-89	0,8 мл	7600
≥ 90	0,9 мл	8550

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе

Доза надропарина кальция должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий проведения диализа.

Надропарин кальция 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 (таблица 4).

Таблица 4. Начальные дозы надропарина кальция 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 кальция 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 кальция 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 кальция 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 кальция при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Масса тела пациента (кг)	Начальная доза для внутривенного введения (болюсно)	Подкожная инъекция (каждые 12 часов)	Анти-Ха МЕ
< 50	0,4 мл	0,4 мл	3800
50-59	0,5 мл	0,5 мл	4750
60-69	0,6 мл	0,6 мл	5700
70-79	0,7 мл	0,7 мл	6650
80-89	0,8 мл	0,8 мл	7600
90-99	0,9 мл	0,9 мл	8550
≥ 100	1,0 мл	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 кальция 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 мл (2850 анти-Ха МЕ).

### *Почечная недостаточность*

– *Профилактика тромбоэмболий*

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\geq 50$  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  $\geq 30$  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 кальция 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  $\geq 50$  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 тромбозов и кровотечений.

Если, учитывая индивидуальные факторы риска кровотечений и тромбозов у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  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 кальция 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 кальция с другими НМГ.

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

Надропарин кальция не предназначен для внутримышечного введения.

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

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

#### **Побочное действие**

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко – реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек и кожные реакции, бронхоспазм), анафилактикоидные реакции.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – кровотечение<sup>1</sup>; редко – тромбоцитопения, включая ГИТ (см. раздел «Особые указания»), тромбоцитоз;

*очень редко* – эозинофилия, обратимая после прекращения лечения.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко* – обратимая гиперкалиемия, связанная с гипоальдостеронизмом, индуцированная гепарином или его производными у пациентов из группы риска (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко* – кожная сыпь, крапивница, эритема, кожный зуд.

*Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко* – приапизм.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто* – гематомы в месте инъекции<sup>2</sup>; *часто* – реакции в месте инъекции; *редко* – кальциноз в месте инъекции<sup>3</sup>; *очень редко* – некроз в месте инъекции (см. раздел «Особые указания»).

*Лабораторные и инструментальные данные: часто* – повышение активности «печеночных» трансаминаз, как правило, транзиторное.

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

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

<sup>3</sup> 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 надропарина кальция.

*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 ангиотензинпревращающего фермента, 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 кальция повышается риск развития гиперкалиемии.

#### *Нерекомендуемые комбинации*

Применение надропарина кальция 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 кальция 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/сутки.

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

Совместное применение надропарина кальция 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 кальция 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 надропарина кальция до стабилизации МНО до требуемого значения.

*Комбинации, которые следует принимать во внимание*

Совместное применение надропарина кальция 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**

Не вводить внутримышечно.

#### Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Поскольку при применении гепаринов существует возможность развития ГИТ, в течение всего курса лечения надропаринном кальция 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 синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

В этих случаях необходимо немедленно организовать постоянный мониторинг уровня



тромбоцитов. Применение надропарина кальция 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 ГИТ в анамнезе (на фоне обычных или низкомолекулярных гепаринов) лечение надропаринном кальция 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 кальция 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 ГИТ.

*Следует проявлять осторожность при назначении надропарина кальция в следующих ситуациях, поскольку они могут быть связаны с повышенным риском кровотечения:*

- печеночная недостаточность;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- наличие в анамнезе 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 ГИТ*

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 кальция 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 кальция с целью лечения или профилактики регулярный биологический мониторинг необходим в следующих случаях:

- при наличии в анамнезе терапии НФГ или НМГ за последние 6 месяцев – в виду заболеваемости ГИТ > 0,1 % и даже > 1 %;
- при наличии сопутствующих заболеваний, в виду потенциальной опасности ГИТ у таких пациентов.

В остальных случаях, в виду 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/мм<sup>3</sup> (150 x 10<sup>9</sup>/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 МНО) 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 большой 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 кальция 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 фермента, 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 кальция 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 кальция 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 кальция 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 кальция для снижения риска тромбозов и эмболий у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца.

#### Низкая масса тела

Перед началом лечения надропаринном кальция 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 кальция 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 кальция у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение надропарина кальция детям и подросткам не рекомендуется.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами**

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

### **Форма выпуска**

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

По 0,3 мл, 0,4 мл препарата в однодозовый стеклянный шприц с градуировкой или без градуировки с наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой пластиковой крышкой с резиновой прокладкой, укупоренный бромбутиловым уплотнителем с навинчиваемым пластиковым штоком поршня.

По 0,6 мл, 0,8 мл, 1,0 мл препарата в однодозовый стеклянный шприц с градуировкой с наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой пластиковой крышкой с резиновой прокладкой, укупоренный бромбутиловым уплотнителем с навинчиваемым пластиковым штоком поршня.

5 шприцев в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

1 контурная ячейковая упаковка с инструкцией по применению препарата в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.



### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

*Производство готовой лекарственной формы:*

г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 2

*Выпускающий контроль качества:*

г. Москва, ул. Новохоловская д. 25, стр. 1

### **Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25.

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>

## **ИНСТРУКЦИЯ ПО САМОСТОЯТЕЛЬНОМУ ВЫПОЛНЕНИЮ ИНЪЕКЦИИ ПРЕПАРАТА НАДРОПАРИН КАЛЬЦИЯ**

### *Устройство шприца*

Шприц представляет собой стеклянный шприц с градуировкой с наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой пластиковой крышкой с резиновой прокладкой, укупоренный бромбутиловым уплотнителем с навинчиваемым пластиковым штоком поршня.

### *Подготовка к инъекции и техника подкожного введения*

1. Тщательно вымойте руки с водой и мылом и высушите полотенцем.

2. Извлеките шприц с препаратом из упаковки и проверьте, что:

- срок годности препарата не истек;
- шприц не был вскрыт и не поврежден.

3. Примите положение «сидя» или «лежа».

Выберите место в нижней части живота, исключая область примерно 5 см вокруг пупка.

Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки поочередно. Это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции.

Если введение в нижнюю часть живота невозможно, обратитесь за советом к лечащему врачу или медицинской сестре.

4. Обработайте место инъекции тампоном, смоченным спиртом.

5. Снимите защитную крышку, вначале прокрутив ее по часовой стрелке, а затем потянув ее по прямой линии от шприца. Не прикасайтесь к игле после снятия крышки и не допускайте контакта иглы с любыми поверхностями.

Если объем раствора в шприце больше, чем необходимо для инъекции, Вы должны удалить избыток раствора перед введением инъекции:

- держите шприц иглой вниз;
- осторожно надавливайте на шток поршня до тех пор, пока уплотнитель (нижняя часть поршня) не окажется на линии объема, назначенного врачом;
- излишки раствора следует выбросить;
- теперь шприц готов к использованию.

Вы можете заметить пузырьки воздуха в шприце. Не пытайтесь удалять пузырьки воздуха перед инъекцией – это может привести к потере части препарата.

6. Аккуратно зажмите кожу для формирования складки. Кожную складку необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения препарата.

7. Держите шприц крепко. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в зажатую складку кожи.

8. Введите все содержимое шприца нажатием на шток поршня. Затем аккуратно удалите иглу и прижмите место инъекции тампоном, смоченным спиртом.

Не следует растирать место введения препарата после инъекции.

9. После использования препарата защитную крышку следует надеть на иглу шприца. Утилизируйте использованный шприц в соответствии с обычной процедурой утилизации медицинских отходов.

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

Заместитель Генерального директора  
по развитию лекарственных препаратов  
ФГУП «Московский эндокринный завод»



Е.А. Ежова