

**Детромбин®**, 2850 анти-Ха МЕ/0,3 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 3800 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 4750 анти-Ха МЕ/0,5 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 5700 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 6650 анти-Ха МЕ/0,7 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 7600 анти-Ха МЕ/0,8 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 8550 анти-Ха МЕ/0,9 мл, раствор для подкожного введения  
**Детромбин®**, 9500 анти-Ха МЕ/1,0 мл, раствор для подкожного введения

Действующее вещество: надропарин кальция

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### **Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат Детромбин®, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Детромбин®.
3. Применение препарата Детромбин®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Детромбин®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### **1. Что из себя представляет препарат Детромбин®, и для чего его применяют**

Действующим веществом препарата Детромбин® является надропарин кальция, который относится к фармакотерапевтической группе под названием: антикоагулянты средства прямого действия.

Детромбин® является средством профилактики образования тромбов и средством лечения тромбозов. Надропарин кальция относится к низкомолекулярным гепаринам (НМГ) и препятствует образованию тромбов в системе кровообращения (при профилактическом назначении), также надропарин кальция препятствует увеличению существующих тромбов. Снижение активности свертывания крови и образования тромбов (антикоагулянтный эффект) препарата Детромбин® обеспечен различными механизмами, включая снижение вязкости крови и влиянием на тромбоциты и белки крови, участвующие в образовании тромбов.

## **Показания к применению**

Препарат Детромбин® применяется у взрослых для профилактики и лечения следующих заболеваний:

- Профилактика тромбоэмболических 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.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, обратитесь к своему лечащему врачу.

## **2. О чем следует знать перед применением препарата Детромбин®**

### **Противопоказания**

Не применяйте препарат Детромбин® если у Вас:

- аллергия на действующее вещество или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- 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. «Особые указания и меры предосторожности»);

- 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 тромбозов 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 тромбозов легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

Если Вы считаете, что любое из перечисленного относится к Вам, сообщите об этом Вашему лечащему врачу.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед применением препарата Детромбин® проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки, или медицинской сестрой.

Обязательно предупредите Вашего лечащего врача, если какое-либо из нижеуказанных пунктов относится к Вам:

- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность.
- Тяжелое неконтролируемое повышение артериального давления.
- Ранее у Вас была диагностирована язва желудка или 12-перстной кишки или другие заболевания с повышенным риском кровотечения.
- Заболевания сосудов глаз (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, повышающими риск кровотечения, например, ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагрегантные средства.
- Пожилой возраст.
- Пациенты с массой тела менее 40 кг.
- Проведение спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговая пункция (прокол в области поясницы в диагностических целях или для обезболивания), риск развития гематомы.

- При длительном применении высоких доз низкомолекулярных гепаринов нельзя исключать риск снижения плотности костной ткани (остеопороз), особенно у пациентов с повышенным риском развития остеопороза.

#### Снижение количества тромбоцитов, связанное с применением гепарина или надропарина кальция (гепарин-индуцированная тромбоцитопения).

Поскольку при применении гепаринов существует возможность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), в течение всего курса лечения надропарином кальция необходимо контролировать количество тромбоцитов в крови. Если на фоне лечения надропарином кальция происходит снижение количества тромбоцитов, следует рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов других групп. Ваш врач будет периодически назначать анализ крови, в том числе для определения количества тромбоцитов.

#### Замена гепарина антагонистами витамина К

- Необходимо обеспечить тщательный клинический и лабораторный мониторинг (протромбиновое время по Квику и международное нормализованное отношение) для контроля за действием антагонистов витамина К (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 значения Международного Нормализованного Отношения (МНО), допустимого при данном показании, при двух последовательных измерениях.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Так как надропарин кальция в основном выводится почками, то у пациентов с нарушением функции почек присутствует больший риск кровотечения и требуется большая осторожность при лечении. *Пациенты пожилого возраста*

Перед началом лечения надропарином кальция у пациентов пожилого возраста необходимо оценить функцию почек.

#### Повышение концентрации калия в крови (гиперкалиемия)

Гепарин или надропарин кальция может повысить концентрацию калия в крови, особенно у пациентов с повышенным калием в крови или у пациентов с дополнительным риском повышения содержания калия в крови, например, при одновременном применении препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ, препараты для снижения артериального давления), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). У пациентов, находящихся в группе риска, следует контролировать концентрацию калия в крови.

### Спинальная/эпидуральная анестезия/спинномозговая пункция

Надропарин кальция следует применять с осторожностью и после тщательного индивидуального анализа соотношения риска и пользы у пациентов после люмбальной пункции, спинальной или эпидуральной анестезии (прокол в области поясницы в диагностических целях или для обезболивания).

Риск возникновения спинальных/эпидуральных гематом после использования надрупарина 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 увеличить риск кровотечения, таких как НПВП, антиагрегантные средства или другие антикоагулянты. Риск также увеличивается при проведении травматичных или повторных эпидуральных или спинномозговых пункций.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентом с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боль в спине, нарушения чувствительности или двигательные нарушения (онемение или слабость нижних конечностей), проблемы с мочевым пузырем и/или кишечником. Пациенты должны информировать врача при появлении неврологических симптомов.

### Салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты и антиагрегантные средства

При профилактике или лечении венозных тромбоэмболий, а также при профилактике свертывания крови при гемодиализе не рекомендуется совместное назначение надрупарина кальция с такими препаратами, как ацетилсалициловая кислота, другие салицилаты, НПВП и антиагрегантные средства (препараты, препятствующие тромбообразованию и действующие на тромбоциты), т.к. это может увеличить риск развития кровотечений. Если таких комбинаций нельзя избежать, необходимо проводить тщательное наблюдение.

### Некроз кожи

О кожных некрозах сообщалось очень редко. В таких случаях лечение должно быть немедленно прекращено.

### Пациенты с механическими клапанными протезами (включая беременных женщин)

Применение препарата надрупарин 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, в связи с этим применение надрупарина кальция не рекомендовано.

### Низкая масса тела

Перед началом лечения надрупарином кальция необходимо оценить функцию почек у пациентов с низкой массой тела.

### Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением существует повышенный риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Поэтому рекомендуется наблюдение данных пациентов на предмет появления признаков и симптомов тромбоэмболических осложнений.

### **Дети и подростки**

Не применяйте препарат детям от 0 до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность применения лекарственного препарата Детромбин® у детей и подростков не установлены.

### **Другие препараты и препарат Детромбин®**

Сообщите лечащему врачу или работнику аптеки о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Применение некоторых препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. К таким препаратам относятся:

- соли калия (растворы для внутривенного введения, содержащие калий, препараты для лечения аритмий),
- калийсберегающие диуретики (мочегонные средства),
- ингибиторы АПФ (препараты для снижения артериального давления),
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (препараты для снижения артериального давления),
- НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты с обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием),
- гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные антикоагулянты),
- циклоспорин и такролимус (препараты, применяемые после трансплантации органов),
- триметоприм (антибактериальный препарат для лечения инфекций).

Развитие гиперкалиемии может зависеть от сочетания нескольких факторов риска. При комбинации перечисленных выше препаратов с надропарином кальция повышается риск развития гиперкалиемии.

### Нерекомендуемые комбинации (повышение риска кровотечений)

Применение препарата Детромбин<sup>®</sup> не рекомендуется пациентам, использующим другие препараты, которые могут увеличить риск кровотечения:

- ацетилсалициловая кислота (аспирин) в дозах, применяемых для обезболивания и другие салицилаты;
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),
- глюкокортикостероиды для системного применения (препараты, применяемые для уменьшения воспаления или для лечения различных аллергических реакций, а также бронхиальной астмы);

- антиагреганты (абциксимаб, ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для предотвращения свертывания по кардиологическим и неврологическим показаниям, берапрост, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тирофибан).

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

При необходимости совместного применения надропарина кальция с НПВП следует обеспечить тщательное медицинское наблюдение.

Совместное применение надропарина кальция с декстраном 40 (для внутривенного введения) 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 (препараты, снижающие активность свертывающей системы крови и препятствующие чрезмерному образованию тромбов, например, варфарин), так как такое сочетание приводит к взаимному усилению эффекта.

#### Комбинации, которые следует принимать во внимание

Совместное применение надропарина кальция с другими препаратами, уменьшающими активность свертывания крови или препятствующими образованию тромбов, повышает риск кровотечений.

Таким образом, у пациентов всех возрастов совместное применение НМГ в терапевтических дозах с антикоагулянтами для приема внутрь или антиагрегантами (абциксимаб, НПВП, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тирофибан), или препаратами, разрушающими образовавшиеся тромбы (тромболитики) требует тщательного клинического наблюдения и периодического контроля лабораторных показателей.

#### **Беременность, грудное вскармливание и фертильность**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Препарат Детромбин® следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Следует избегать применения надропарина кальция в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности. Применять надропарин кальция в профилактических дозах во II и III триместрах беременности следует только в случае если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Согласно имеющимся данным исследований надропарина кальция у женщин во время беременности, данных о негативном влиянии на плод (в том

числе развития врожденных пороков) не было выявлено. Однако для оценки влияния надропарина кальция необходимы дальнейшие исследования.

Применение надропарина кальция в период грудного вскармливания не противопоказано. Данные клинических исследований о влиянии надропарина кальция на возможность к деторождению (фертильность) отсутствуют.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

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

## **3. Применение препарата Детромбин®**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

- Дозу препарата и частоту введения может подобрать только врач.
- Перед началом самостоятельного введения препарата Детромбин® подробно обсудите дозу, частоту и способ введения с врачом. Доза препарата определяется индивидуально и зависит от основного и сопутствующих заболеваний, Вашего возраста и веса.
- Если у Вас заболевание почек, Вам могут назначить меньшую дозу препарата Детромбин®.
- Препарат Детромбин® самостоятельно может вводиться подкожно, запрещено вводить препарат внутримышечно.

### **Рекомендуемая доза**

#### *Профилактика тромбозмболических осложнений*

- При общехирургических вмешательствах  
Рекомендованная доза препарата Детромбин® составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2-4 часа до операции. Затем препарат Детромбин® 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 Детромбин® назначают подкожно из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, дозировка зависит от массы тела пациента. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, 2-ая доза — через 12 часов после завершения операции. Далее препарат Детромбин® продолжают применять 1 раз в сутки в течение всего периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.



· 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 назначают подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела пациента. Препарат Детромбин® применяют в течение всего периода риска тромбообразования. Для пожилых пациентов целесообразно снижение дозы до 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ).

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

Препарат Детромбин® назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента.

*Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе*

Доза препарата Детромбин® должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий проведения диализа.

Препарат Детромбин® 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.

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

В случае, если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, препарат Детромбин® 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 Детромбин® назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов). Продолжительность лечения обычно составляет 6 дней. Начальная доза применяется как однократная внутривенная инъекция, последующие дозы вводятся подкожно. Дозы зависят от массы тела пациента.

#### Применение у детей и подростков

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.

## Способ применения

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Градуированные шприцы предназначены для подбора дозы в зависимости от массы тела пациента. Препарат Детромбин® не предназначен для внутримышечного введения.

### *Подкожное введение*

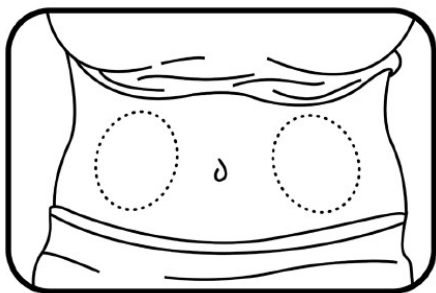
Инъекции желательно проводить в положении пациента «лежа». Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднебоковую, или заднебоковую поверхность живота.

Иглу необходимо ввести на всю длину, вертикально (не сбоку), в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

### Инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Детромбин®

1. Выберите место для проведения инъекции в правой или левой части живота.

Оптимальный участок для инъекций — 5-6 см справа или слева от пупка.



2. Тщательно вымойте мыльным раствором руки и участок живота, куда Вы будете вводить препарат. Высушите их.
3. Примите удобное положение «сидя» или «лежа». Место инъекции должно хорошо просматриваться.
4. Недопустимо введение препарата в измененные участки кожного покрова (рубцы, кровоподтеки, раны).

При многократных инъекциях следует чередовать участки кожи (например, один день — справа, один день — слева от пупка).

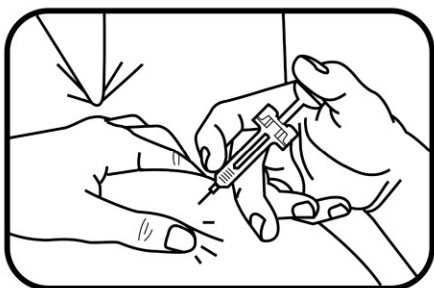
5. Протрите место инъекции спиртовой салфеткой.
6. Вскройте упаковку одноразового шприца с препаратом Детромбин®. Достаньте шприц и снимите с иглы защитный колпачок. После снятия колпачка не допускайте соприкосновения иглы с посторонними предметами. Помните: игла — стерильная!

Шприц готов к использованию. Не нажимайте на поршень шприца для вытеснения пузырьков воздуха до введения иглы в место инъекции.

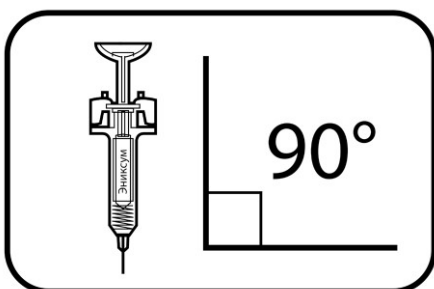
Не разбирайте конструкцию шприца!

Удерживайте шприц в руке указательным и средним пальцами, большой палец положите на поршень, не нажимая на него. Большим и указательным пальцами другой руки

сформируйте складку кожи в месте, которое Вы обработали спиртовой салфеткой. Удерживайте кожную складку все время, пока Вы вводите препарат.



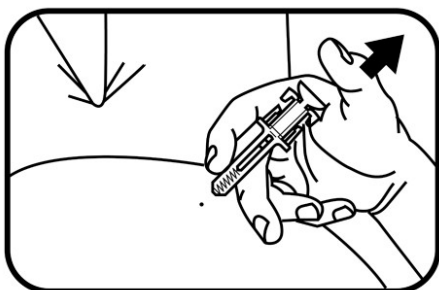
7. Введите иглу шприца на всю её длину в кожную складку вертикально под углом 90°.



8. Нажмите большим пальцем на поршень шприца для введения препарата в подкожную жировую ткань живота. Плавно введите весь препарат, содержащийся в шприце.

9. Отпустите кожную складку.

Если Вы использовали предварительно заполненный шприц с защитной системой иглы, то после введения препарата защитный механизм автоматически закроет иглу. Он активируется только после полного опустошения шприца.



10. После введения препарата место инъекции не растирайте!

При применении препарата строго придерживайтесь рекомендаций, представленных в данной инструкции.

### **Продолжительность применения**

Продолжительность применения определяется врачом индивидуально, не прекращайте применение препарата без консультации с врачом.

### **Если Вы приняли препарата Детромбин® больше, чем следовало**

Если Вы приняли больше препарата, чем следовало, сообщите об этом лечащему врачу. Основным клиническим признаком передозировки при подкожном или внутривенном

введении является кровотечение. Необходимо следить за количеством тромбоцитов и другими параметрами свертывающей системы крови. Незначительные кровотечения не требуют специальной терапии: обычно достаточно бывает снизить или ввести позже последующую дозу препарата Детромбин®.

#### **Если Вы забыли применить препарат Детромбин®**

Если прием препарата пропущен, то пациент должен ввести следующую дозу сразу, как только вспомнил что пропустил введение препарата. Не применяйте двойную дозу, чтобы компенсировать пропуск введения.

#### **Если Вы прекратили применение препарата Детромбин®**

Не прекращайте применение препарата, если это не предписано лечащим врачом. Перед прекращением или возобновлением применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинское сестре.

### **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат Детромбин® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Если у Вас появится какая-либо нежелательная реакция, особенно тяжелая и стойкая, или изменение в состоянии здоровья, которое, по Вашему мнению, может быть связано с применением препарата Детромбин®, сообщите об этом врачу.

#### **Наиболее серьезные нежелательные реакции.**

**Немедленно сообщите врачу и прекратите применение препарата Детромбин®, если Вы заметили какие-либо из следующих нежелательных реакций:**

- Кровотечения, в том числе тяжелые. В некоторых случаях кровотечения могут быть скрытыми (например, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся, например, общей слабостью, бледностью, понижением артериального давления, головокружением и увеличением частоты пульса). Кровотечения чаще всего выявлялись у пациентов с дополнительными факторами риска кровотечений, а также при одновременном применении надропарина кальция с другими препаратами, повышающими риск кровотечения (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Другие препараты и препарат Детромбин®» выше).

- Снижение количества тромбоцитов, связанное с применением гепарина или надропарина кальция (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ГИТ) см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» выше.
- Анафилактоидные реакции (аллергические реакции, которые могут возникнуть при первом введении препарата), или другие реакции гиперчувствительности включая: ангионевротический отек, бронхоспазм, отек лица, слизистой полости рта, языка, гортани с затруднением дыхания.

**Другие возможные нежелательные реакции:**

Очень часто:

- Кровоизлияние (гематома) в месте введения препарата;

Часто:

- Реакции в месте введения препарата;
- Повышение активности «печеночных трансаминаз» (аланинаминотрансфераза, АЛТ и/или аспаратаминотрансфераза, АСТ) при проведении биохимического анализа крови (может указывать на повреждение печени);

Редко:

- Кожная сыпь, крапивница, покраснение кожи (эритема), кожный зуд;
- Уплотнение кожи в местах инъекции препарата (кальциноз);

Очень редко:

- Повышение количества клеток крови - эозинофилов при проведении общего анализа крови (эозинофилия);
- Повышение концентрации калия в крови (гиперкалиемия) см. «Особые указания и меры предосторожности»;
- Стойкая длительная эрекция у мужчин (приапизм);
- Некроз кожи в месте инъекции (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Градация частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто - могут возникать у более чем у 1 человека из 10; часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10; редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 1000, очень редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000.

Сообщения о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом, работником аптеки или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листовке-кладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см.

ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

Адрес в интернете: [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

## 5. Хранение препарата Детромбин®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на контурной ячейковой упаковке и пачке из картона. Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Соблюдение этих мер поможет защитить окружающую среду.

## 6. Содержимое упаковки и прочие сведения

**Препарат Детромбин® содержит:** Действующим веществом является надропарин кальция.

Детромбин®, 2850 анти-Ха МЕ/0,3 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 2850 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,3 мл раствора

Детромбин®, 3800 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 3800 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,4 мл раствора

Детромбин®, 4750 анти-Ха МЕ/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 4750 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,5 мл раствора

Детромбин®, 5700 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 5700 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,6 мл раствора

Детромбин®, 6650 анти-Ха МЕ/0,7 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 6650 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,7 мл раствора

Детромбин®, 7600 анти-Ха МЕ/0,8 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 7600 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,8 мл раствора

Детромбин®, 8550 анти-Ха МЕ/0,9 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 8550 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 0,9 мл раствора

Детромбин®. 9500 анти-Ха МЕ/1,0 мл. раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 9500 анти-Ха МЕ надропарина кальция в 1,0 мл раствора

Прочими вспомогательными веществами являются: кальция гидроксида раствор 0,1 % или хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, вода для инъекций

**Внешний вид препарата Детромбин® и содержимое упаковки**

Раствор для подкожного введения.

Препарат Детромбин® представляет собой бесцветный или от светло-желтого до коричневатого-желтого цвета прозрачный или с легкой опалесценцией раствор.

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл или 1,0 мл в шприцы стеклянные стерильные, градуированные или без градуировки; с иглой, защитным колпачком, с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него.

По 2 шприца помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной и пленки полимерной или полипропиленовой, или полиэтиленовой.

По 1 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Пачку с двух сторон заклеивают наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия или без наклеек.

**Держатель регистрационного удостоверения**

Россия

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Россия, Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11

Т./ф.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

**Производитель**

Россия

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 10, д. 11, д. 12

**Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения:**

Россия

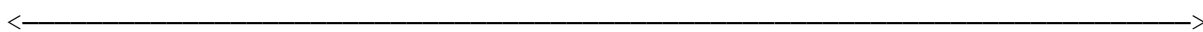
ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Россия, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11  
Т./ф.: + 7 (495) 956-29-30  
Электронная почта: [pharmacovigilance@sotex.ru](mailto:pharmacovigilance@sotex.ru)

**Листок-вкладыш пересмотрен** Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза:

<http://www.eurasiancommission.org>

Листок-вкладыш доступен на всех языках Союза на веб-сайте Союза.



(линия отрыва или отреза)

**Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:**

### **Приготовление и работа с препаратом**

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению (см. Раздел «Способ применения»).

### **Несовместимость**

Подкожное введение: Не смешивать с другими лекарственными препаратами, не разводить перед введением.

Внутривенное введение: Не смешивать с другими лекарственными препаратами, не разводить перед введением.

Введение в систему для диализа: Не смешивать с другими лекарственными препаратами, не разводить перед введением.

### **Режим дозирования и способ применения**

#### Режим дозирования

Профилактика тромбоэмболических осложнений

- При общехирургических вмешательствах

Рекомендованная доза препарата Детромбин® 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

Препарат Детромбин® назначают подкожно из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, дозировка зависит от массы тела пациента (указана 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 препарат Детромбин® 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 препарата Детромбин® при профилактике тромбоемболических осложнений при ортопедических вмешательствах*

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

*Таблица 2. Дозирование препарата Детромбин® при профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбообразования*

Масса тела пациента (кг)	Доза препарата Детромбин®, вводимого 1 раз в день	
	Объем (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 тромбоемболии 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 тромбоемболии терапия надропарином 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 (из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела).

Таблица 3. Дозирование препарата Детромбин® при лечении тромбоэмболии 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 препарата Детромбин® должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий проведения диализа.

Препарат Детромбин® 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 препарата Детромбин® 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, препарат Детромбин® 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 Детромбин® 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 из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела.

*Таблица 5. Дозирование препарата Детромбин® 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 препаратом Детромбин® рекомендуется провести оценку функции почек (см. раздел 5.2 Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП)).

- *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 антиХа МЕ).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

- *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 4.4 и 5.2 ОХЛП).

Доза препарата Детромбин® должна быть снижена на 25 %-33 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП).

· *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 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 4.4 и 5.2 ОХЛП).

Препарат Детромбин® противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3 ОХЛП).

*Пациенты с нарушением функции печени*

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 (НМГ), 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.

При лечении надропарином кальция должен проводиться клинический мониторинг количества тромбоцитов (см. раздел 4.4 ОХЛП).

Необходимо следовать рекомендациям относительно времени дозирования надропарина кальция если пациенту проводится спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция (см. раздел 4.4 ОХЛП).

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.

Способ применения

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

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. Надропарин кальция не предназначен для внутримышечного введения.

## **Передозировка**

### Симптомы

Основным клиническим признаком передозировки при подкожном или внутривенном введении является кровотечение. Необходимо следить за количеством 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.

## **Лабораторный мониторинг**

*Контроль количества 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 препарата Детромбин® с целью лечения или профилактики необходим регулярный биологический мониторинг, так как заболеваемость ГИТ у таких пациентов составляет 0,1 % и даже > 1 %. Определение количества тромбоцитов необходимо проводить:
  - до начала лечения НМГ или в первые 24 ч 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 препарата Детромбин® 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 количества тромбоцитов необходимо проводить:

- до начала лечения НМГ или в первые 24 ч после начала терапии;
- при появлении специфических клинических признаков ГИТ (артериальная или венозная тромбоэмболия, 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 тромбоцитов до количества < 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 препарата Детромбин®.
- Любое значительное снижение количества тромбоцитов (на 30 %-50 % от исходного значения) требует срочного внимания еще до того, как количество тромбоцитов достигнет критического порогового значения. В случае снижения количества тромбоцитов необходимо:
  - 1) немедленно оценить динамику тромбоцитопении;
  - 2) прекратить применение гепарина, если подтверждено продолжающееся снижение количества 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 количества 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 нарушением функции почек*

Так как надропарин кальция в основном выводится почками, то это приводит к уменьшению экскреции надропарина кальция у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 5.3 ОХЛП). 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 4.2 ОХЛП).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Перед началом лечения препаратом Детромбин® необходимо оценить функцию почек (см. раздел 4.3 ОХЛП).

#### 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 концентрации 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 ангиотензинпревращающего действия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).

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