

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**ДАЛЬТЕП**

**Регистрационный номер:** ЛП-005855 от 16.10.2019

**Торговое наименование препарата:** Дальтеп

**Международное непатентованное наименование:** далтепарин натрия

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения

**Состав:**

Шприцы (состав на 1 шприц):

Дозировки 2500 анти-Ха МЕ/0,2 мл и 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл

*Действующее вещество:* далтепарин натрия 2500 анти-Ха МЕ и 5000 анти-Ха МЕ

*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид 0,3 мг (для дозировки 2500 анти-Ха МЕ/0,2 мл), хлористоводородная кислота 0,1 М раствор или натрия гидроксид 0,1 М раствор до pH 5,0-7,5, вода для инъекций до 0,2 мл.

**Описание:** прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

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

**Код АТХ:** B01AB04.

**Фармакологические свойства**

*Характеристика.*

Далтепарин натрия представляет собой низкомолекулярный гепарин, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации (с азотистой кислотой) гепарина натрия из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи и подвергнутый дополнительной очистке при помощи ионообменной хроматографии. Препарат состоит из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 6 000 дальтон; при этом 90 % имеют молекулярную массу от 2 000 до 9 000 дальтон; степень сульфатирования от 2 до 2,5 на дисахарид.

*Фармакодинамика*

Далтепарин натрия через антитромбин плазмы ингибирует активность фактора свертываемости крови Ха и тромбина. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора свертываемости крови Ха; на время свертывания крови препарат влияет незначительно. По сравнению с гепарином далтепарин натрия оказывает слабое действие на адгезию тромбоцитов и, таким образом, оказывает меньшее влияние на первичный гемостаз.

*Применение у детей*

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлена. При применении далтепарина у пациентов этой категории необходим мониторинг анти-Ха активности.

Прогнозируемость антикоагулянтного эффекта при подборе дозы у детей, скорректированной по массе тела, по-видимому, ниже, чем у взрослых, предположительно за счет изменения связывания препарата с белками плазмы.

*Фармакокинетика*

Период полувыведения после внутривенного (в/в) введения препарата - 2 часа, после подкожного (п/к) введения — 3-5 часов. Биодоступность после п/к введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

У пациентов с уремией период полувыведения препарата увеличивается. Далтепарин натрия выводится главным образом почками, однако биологическая активность фрагментов, выводящихся почками, недостаточно изучена. В моче определяется менее 5% анти-Ха активности. Клиренс анти-Ха активности далтепарина из плазмы после однократного в/в введения препарата в виде болюса в дозе 30 и 120 МЕ (анти-Ха)/кг составил в среднем  $24,6 \pm 5,4$  и  $15,6 \pm 2,4$  мл/ч/кг соответственно, а период полувыведения —  $1,47 \pm 0,3$  и  $2,5 \pm 0,3$ ч.

*Особые группы*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, период полувыведения анти-Ха активности после однократного в/в введения далтепарина в дозе 5000 МЕ составил  $5,7 \pm 2,0$  ч и был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Соответственно, у таких пациентов можно ожидать более выраженной кумуляции препарата.

*Применение у детей*

Грудные дети в возрасте до 2—3 месяцев или с массой тела ниже 5 кг нуждаются в больших дозах низкомолекулярного гепарина на килограмм массы тела, вероятно вследствие большего объема распределения у них. Другими объяснениями необходимости применения более высоких доз низкомолекулярного гепарина на килограмм массы тела у маленьких детей могут быть отличающаяся фармакокинетика гепарина и/или более низкое проявление антикоагулянтного действия гепарина у детей из-за сниженной концентрации антитромбина в плазме крови.

**Показания к применению**

- лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии;

- профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима);
- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ;
- длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к далтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину;
- установленная гепарин-индуцированная иммунная тромбоцитопения (тип II) в анамнезе или подозрение на ее наличие;
- кровотечение (клинически значимое, например, из органов желудочно-кишечного тракта на фоне язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, внутричерепные кровоизлияния);
- выраженные нарушения системы свертывания крови;
- острый или подострый инфекционный эндокардит;
- недавние травмы или оперативные вмешательства на органах центральной нервной системы, органах зрения и/или слуха;
- у пациентов, получающих терапию препаратом далтепарин натрия в лечебных дозах (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ) нельзя использовать локальную и/или регионарную анестезию при плановых хирургических вмешательствах.

#### **С осторожностью**

Высокие дозы препарата далтепарин натрия (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ) следует применять с особой осторожностью у пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата далтепарин натрия у пациентов с повышенным риском развития кровотечений; к этой группе относятся пациенты с тромбоцитопенией, нарушениями функций тромбоцитов, тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией.

#### **Применение у детей**

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлена. При применении далтепарина натрия у детей необходимо осуществлять мониторинг уровня анти-Ха (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Результаты исследований показали удовлетворительный уровень безопасности применения далтепарина натрия у беременных (низкая частота клинически значимых кровотечений, большая часть которых наблюдалась в послеродовом периоде; не выявлено случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении; диагностирован только один случай остеопороза; частота самопроизвольных аборт и преждевременных родов соответствовала общепопуляционному; частота врожденных аномалий не превышала среднее значение в общей популяции).

В эксперименте далтепарин натрия не оказывает тератогенного или фетотоксического действия. При применении у беременных женщин не было выявлено неблагоприятного влияния на течение беременности, а также на здоровье плода и новорожденного. При применении далтепарина натрия во время беременности риск неблагоприятного влияния на плод оценивается как низкий.

Однако, поскольку возможность неблагоприятного влияния все же нельзя полностью исключить, далтепарин натрия при беременности можно применять только при наличии четких показаний, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Рекомендуется с осторожностью применять препарат для лечения пациентов с повышенным риском возникновения кровотечения, например женщин в послеродовом периоде (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о неэффективности терапии у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, получающих в качестве антикоагулянтной терапии низкомолекулярный гепарин в полной дозе. Достаточно полных исследований применения далтепарина натрия у беременных женщин с искусственными клапанами сердца не проводилось.

Было установлено, что после приема профилактических доз далтепарина натрия в грудном молоке определялась небольшая активность анти-Ха, эквивалентная соотношению молоко/плазма <0,025-0,224. Так как вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приеме внутрь с молоком матери очень мала, клиническое влияние небольшой антикоагулянтной активности на новорожденного неизвестно. Следует соблюдать осторожность при применении далтепарина натрия в период грудного вскармливания.

#### ***Влияние на репродуктивную функцию***

Имеющиеся в настоящий момент клинические данные не указывают на отрицательные эффекты далтепарина натрия на репродуктивную функцию. В исследованиях на животных не отмечено отрицательного влияния далтепарина натрия на фертильность, способность к копуляции и пери- и постнатальное развитие.

#### **Способ применения и дозы**

***Далтепарин натрия нельзя вводить внутримышечно!***

#### **Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии**

Далтепарин натрия вводится п/к 1-2 раза в сутки. При этом можно сразу же начинать терапию непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К). Комбинированную терапию следует продолжать до тех пор, пока протромбиновый индекс не достигнет терапевтического значения (обычно это отмечается не ранее, чем через 5 дней). Лечение пациентов в амбулаторных условиях можно проводить в тех же дозах, которые рекомендуются при лечении в условиях стационара.

При введении 1 раз в сутки - 200 МЕ/кг массы тела п/к. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ. Мониторинг противосвертывающей активности препарата проводить не обязательно.

При введении 2 раза в сутки — по 100 МЕ/кг массы тела п/к 2 раза в сутки. Мониторинг противосвертывающей активности можно не проводить, но следует иметь в виду, что он может потребоваться при лечении специальных групп пациентов (см. раздел «Особые указания»). Рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме крови должна составлять 0,5-1 МЕ анти-Ха/мл.

#### **Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах**

Далтепарин натрия следует вводить п/к. Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется. При применении препарата в рекомендованных дозах максимальные концентрации в плазме составляют от 0,1 до 0,4 МЕ анти-Ха/мл.

#### **При проведении операций в общей хирургической практике**

- Пациенты с риском развития тромбоза тромбозических осложнений - п/к 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем после операции - п/к по 2500 МЕ/сутки (каждое утро) в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме (обычно 5 - 7 дней).

- Пациенты с дополнительными факторами риска развития тромбоза тромбозических осложнений (например, пациенты со злокачественными опухолями) – далтепарин натрия следует применять в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме (обычно 5 - 7 дней или более).

а. при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ п/к вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ п/к каждый вечер после операции.

б. при начале профилактики в день проведения операции: 2500 МЕ п/к за 2 часа до операции и 2500 МЕ п/к через 8-12 часов, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня каждое утро вводят по 5000 МЕ п/к.

- При проведении ортопедических операций (например, при операциях по эндопротезированию тазобедренного сустава)

Далтепарин натрия следует вводить в течение до 5 недель после операции, выбрав один из режимов дозирования, приведенных ниже.

а. при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ п/к вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ п/к каждый вечер после операции.

б. при начале профилактики в день проведения операции: 2500 МЕ п/к за 2 часа до операции и 2500 МЕ п/к через 8 - 12 часов, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня каждое утро - по 5000 МЕ п/к.

в. при начале профилактики после операции: 2500 МЕ п/к через 4 - 8 часов после операции, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня по 5000 МЕ п/к в сутки.

#### **Профилактика тромбоза тромбозических осложнений у пациентов с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима)**

Далтепарин натрия следует вводить п/к по 5000 МЕ один раз в сутки обычно в течение 12 - 14 дней или дольше (у пациентов с продолжающимся ограничением подвижности). Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется.

**Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ** Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется, но следует иметь в виду, что он может потребоваться при лечении специальных групп пациентов (см. раздел «Особые указания»). Рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме должна составлять 0,5-1 МЕ анти-Ха/мл. Далтепарин натрия вводят п/к по 120 МЕ/кг массы тела каждые 12 часов. Максимальная доза не должна превышать 10000 МЕ каждые 12 часов. Одновременно, в случае отсутствия противопоказаний, целесообразно проводить терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе от 75 до 325 мг/сутки. Терапию следует продолжать до тех пор, пока клиническое состояние пациента не станет стабильным (обычно не менее 6 дней) или дольше (на усмотрение врача). Затем рекомендуется перейти к длительной терапии

далтепарином натрия в постоянной дозе вплоть до проведения реваскуляризации (чрескожные вмешательства или аортокоронарное шунтирование). Общая длительность терапии не должна превышать 45 дней.

Доза далтепарина натрия подбирается с учетом пола и массы тела пациента:

- женщинам с массой тела менее 80 кг и мужчинам с массой тела менее 70 кг следует вводить по 5000 МЕ п/к каждые 12 часов;

- женщинам с массой тела 80 кг и более и мужчинам с массой тела 70 кг и более следует вводить по 7500 МЕ п/к каждые 12 часов.

**Длительное лечение с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями**

**1 месяц**

200 МЕ/кг массы тела п/к 1 раз в сутки. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ.

**2 — 6 месяцев**

около 150 МЕ/кг массы тела п/к 1 раз в сутки, используя шприцы с фиксированной дозой (табл. 1).

**Таблица 1. Определение дозы далтепарина натрия в зависимости от массы тела для периода лечения 2 - 6 месяцев.**

Масса тела, кг	Доза далтепарина натрия, МЕ
≤56	7 500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
≥99	18 000

**Тромбоцитопения** — в случае тромбоцитопении, развившейся на фоне проведения химиотерапии с количеством тромбоцитов < 50 000/мкл, применение далтепарина натрия должно быть приостановлено до повышения концентрации тромбоцитов свыше 50 000/мкл. Для концентрации тромбоцитов от 50 000/мкл до 100 000/мкл доза препарата должна быть снижена на 17 % - 33 % относительно начальной дозы, в зависимости от массы тела пациента (табл. 2). При восстановлении количества тромбоцитов до уровня ≥100 000/мкл, препарат следует применять в полной дозе.

**Таблица 2. Снижение дозы далтепарина натрия при тромбоцитопении 50 000/мкл - 100 000/мкл.**

Масса тела, кг	Планируемая доза далтепарина натрия, МЕ	Сниженная доза далтепарина натрия	Снижение дозы, %
≤ 56	7 500	5 000	33
57 - 68	10 000	7 500	25
69 - 82	12 500	10 000	20
83 - 98	15 000	12 500	17
≥99	18 000	15 000	17

**Почечная недостаточность** — в случае почечной недостаточности с концентрацией креатинина в сыворотке крови, превышающей в 3 раза верхнюю границу нормы, доза далтепарина натрия должна быть отрегулирована таким образом, чтобы поддерживать терапевтический уровень анти-Ха 1 МЕ/мл (диапазон 0,5 — 1,5 МЕ/мл), измеряемый в течение 4-6 часов после введения далтепарина. Если уровень анти-Ха, ниже или выше терапевтического диапазона, доза далтепарина натрия должна быть увеличена или снижена соответственно, а измерение анти-Ха должно быть повторено после введения 3 - 4 новых доз. Корректировка дозы должна производиться до достижения терапевтического уровня анти-Ха.

**Применение у детей**

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлена. В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации по режиму дозирования у детей.

**Мониторинг анти-Ха-факторной активности у детей**

Для некоторых групп пациентов, получающих далтепарин натрия, например, для детей, необходимо рассмотреть целесообразность определения максимального уровня анти-Ха активности приблизительно через 4 часа после введения препарата. При введении препарата один раз в сутки максимальный уровень анти-Ха активности в общих случаях должен поддерживаться в пределах 0,5-1,0 МЕ/мл при измерении через 4 часа после введения. В случае нарушенной функции почек или ее физиологических изменений, например, у младенцев, обязателен тщательный мониторинг анти-Ха активности. В режиме профилактики уровень анти-Ха активности в общих случаях должен поддерживаться в пределах 0,2-0,4 МЕ/мл.

## Побочное действие

Около 3 % пациентов, получавших препарат далтепарин натрия в профилактических дозах, сообщали о развитии побочных эффектов.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось, и которые возможно были связаны с приемом далтепарина натрия, приведены в следующей таблице с классификацией по категориям «Система-Орган-Класс» и по частоте возникновения следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), очень редкие ( $< 1/10\ 000$ ).

Система-орган-класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто Неизвестно*	Тромбоцитопения легкой степени (1 типа), обычно обратимая в ходе лечения Иммунная тромбоцитопения, вызванная введением гепарина II типа, с тромботическими осложнениями или без них)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто Неизвестно*	Реакции гиперчувствительности Анафилактические реакции
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Неизвестно*	Сообщалось о случаях внутримозговых кровоизлияний, некоторые из которых закончились летальным исходом
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Кровотечение
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Неизвестно *	Сообщалось о случаях кровоизлияний в забрюшинное пространство, некоторые из которых закончились летальным исходом
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	Временное увеличение активности «печеночных» трансаминаз
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Редко Неизвестно*	Некроз кожи, временная алопеция Сыпь
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Часто	Подкожная гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции
<i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i>	Неизвестно *	Спинальная или эпидуральная гематома (см. раздел «Противопоказания» и раздел «Особые указания»)

\* невозможно установить по имеющимся данным

## Применение у детей

У детей ожидаются те же частота, виды и степень тяжести нежелательных реакций, что и у взрослых. Безопасность длительного применения далтепарина натрия у детей не установлена.

## Передозировка

Чрезмерная доза далтепарина натрия может приводить к геморрагическим осложнениям. Следует учитывать, что снижение артериального давления и снижение гематокрита могут свидетельствовать о скрытом кровотечении. В случае возникновения кровотечения применение далтепарина натрия следует приостановить для оценки тяжести кровотечения и риска развития тромбов.

Антикоагулянтный эффект далтепарина натрия можно устранить введением протамина сульфата. Однако протамина сульфат обладает ингибирующим действием на первичный гемостаз, в связи с этим его можно применять только в экстренных случаях. 1 мг протамина сульфата частично нейтрализует действие 100 МЕ (анти-Ха) далтепарина натрия (несмотря на то, что отмечается полная нейтрализация индуцированного увеличения времени свертывания крови, от 25 до 50 % анти-Ха-активности далтепарина натрия все же сохраняется).

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, такими как тромболитические средства (альтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), непрямые антикоагулянты, антагонисты витамина К, нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП) (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.), ингибиторы функции тромбоцитов или декстран, антикоагулянтное действие далтепарина натрия может усиливаться (повышается риск кровотечения) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Поскольку НПВП в терапевтических дозах снижают продукцию вазодилатирующих простагландинов и, таким образом, снижают почечный кровоток и почечную экскрецию, применять далтепарин натрия одновременно с данной группой препаратов необходимо с особой осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

### **Особые указания**

#### ***Далтепарин натрия нельзя вводить внутримышечно!***

При проведении нейроаксиальной анестезии (эпидуральной/спинальной анестезии) или при выполнении спинномозговой пункции у пациентов, которые получают терапию антикоагулянтами, или у которых планируется проводить антикоагулянтную терапию с применением низкомолекулярных гепаринов или гепариноидов для профилактики тромбоэмболических осложнений, существует повышенный риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, что в свою очередь может привести к длительному или постоянному параличу. Риск подобных осложнений повышается при использовании постоянных эпидуральных катетеров для введения анальгетиков или при одновременном применении лекарственных средств, воздействующих на гемостаз, таких как НПВП, ингибиторы функций тромбоцитов и другие антикоагулянты. Риск также возрастает при травмах и при повторных эпидуральных или люмбальных пункциях. В таких случаях пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления патологических неврологических симптомов. При выявлении неврологической патологии показано неотложное вмешательство (декомпрессия спинного мозга).

Установку или извлечение эпидурального или спинального катетера следует проводить через 10-12 часов после последнего приема далтепарина натрия при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений; у лиц, получающих более высокие терапевтические дозы далтепарина натрия (100-120 МЕ/кг через каждые 12 часов или 200 МЕ/кг один раз в сутки), этот интервал должен составлять как минимум 24 часа. Необходимо обеспечивать исключительно тщательное периодическое наблюдение за состоянием пациента с целью выявления каких-либо симптомов и признаков неврологических нарушений (например, онемения или слабости в нижних конечностях, дисфункции кишечника или мочевого пузыря).

Отсутствуют клинические данные о применении далтепарина натрия у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, у которых также отмечались нарушения кровообращения, артериальная гипотензия или шок.

Рекомендуется проводить контроль числа тромбоцитов у пациентов до начала терапии далтепарином натрия, а затем регулярно в течение всего периода лечения. Особого внимания требуют пациенты, у которых при лечении далтепарином натрия отмечается быстрое развитие тромбоцитопении, или же тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее 100000/мкл. В таких случаях рекомендуется провести тест *in vitro* на антитромбоцитарные антитела в присутствии гепарина или низкомолекулярных гепаринов. Если результат этого теста *in vitro* оказывается положительным или сомнительным, или тестирование вообще не было произведено, то лечение далтепарином натрия следует прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

Далтепарин натрия вызывает лишь временное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени. Соответственно увеличение дозы препарата с целью удлинения АЧТВ может привести к передозировке и развитию кровотечения. Удлинение АЧТВ следует рассматривать только как признак передозировки препарата далтепарин натрия.

Для оценки противосвертывающей активности препарата далтепарин натрия методом выбора является определение анти-Ха-активности хромогенным методом. В данном случае не следует использовать тесты для определения АЧТВ и тромбинового времени, поскольку эти тесты относительно нечувствительны к активности далтепарина натрия. Повышение дозы далтепарина натрия с целью увеличения АЧТВ может привести к возникновению кровотечения (см. раздел «Передозировка»).

В проведении мониторинга противосвертывающей активности далтепарина натрия обычно нет необходимости, однако он может понадобиться при лечении особых групп пациентов: детей, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с низкой массой тела или с ожирением, беременных женщин, а также пациентов с повышенным риском развития кровотечения или рецидива тромбоэмболии.

Как и в случае со всеми антикоагулянтами, при применении далтепарина натрия существует риск системного кровотечения. Следует проявлять осторожность при лечении высокими дозами далтепарина натрия пациентов после хирургических вмешательств. После начала лечения необходимо постоянно отслеживать возможное развитие кровотечения у пациента путем регулярного физикального обследования пациента, тщательного исследования раневого отделяемого и периодического определения уровней гемоглобина и анти-Ха активности.

Забор образцов крови для анализа активности далтепарина натрия следует производить в период, когда достигается максимальная концентрация препарата в плазме крови (через 3 - 4 часа после п/к инъекции).

Далтепарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, приводя к гиперкалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом II типа, хронической

почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в крови или применяющих калийсберегающие препараты. Необходим контроль калия в крови у пациентов, относящихся к группам риска.

Единицы действия далтепарина натрия, нефракционированного гепарина, других низкомолекулярных гепаринов и синтетических полисахаридов не являются равноценными, поэтому при необходимости замены одного препарата другим требуется производить корректировку дозы.

Известно, что длительная терапия гепарином связана с риском развития остеопороза. Хотя подобный эффект не наблюдался при применении далтепарина натрия, риск развития остеопороза исключать нельзя.

У пациентов с тяжелой острой или хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) введение далтепарина натрия в профилактической дозе 5 000 МЕ один раз в сутки не приводит к избыточной антикоагуляции ввиду отсутствия биоаккумуляции и, следовательно, не повышает риск кровотечений.

Оценить эффективность и безопасность применения препарата далтепарин натрия для профилактики тромбоза искусственных клапанов сердца невозможно, поэтому применять далтепарин натрия с такой целью не рекомендуется.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени необходимо снижение дозы препарата далтепарин натрия, а также регулярное мониторирование анти-Ха-активности. У пациентов, находящихся на гемодиализе, обычно требуется незначительная корректировка далтепарина натрия, а также мониторирование анти-Ха-активности. Нет необходимости отменять далтепарин натрия у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и при наличии показаний к тромболитической терапии.

У пожилых пациентов (особенно у пациентов старше 80 лет) отмечается повышенный риск кровотечений при применении препарата далтепарин натрия в терапевтических дозах. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Влияние препарата далтепарин натрия на способность управлять транспортными средствами и механизмами систематически не оценивалось.

#### **Форма выпуска**

Раствор для подкожного введения 2500 анти-Ха МЕ/0,2 мл, 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл.

*Первичная упаковка лекарственного препарата.*

По 0,2 мл препарата в одноразовый шприц из бесцветного стекла с пластиковым поршнем и резиновым уплотнителем, с фиксированной иглой, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой и внешней твердой пластиковой частей. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

*Вторичная упаковка лекарственного препарата.*

По 5 шприцев помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку из пленки поливинилхлоридной. По 2 контурных пластиковых подложки с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

Тел: 8-800-100-1550, [www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.