

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ФРАГМІН
(FRAGMIN)

Склад:

діюча речовина: 0,2 мл розчину для ін'єкцій містить далтепарину натрію 2 500 МО (анти-Ха) або 5 000 МО (анти-Ха);

1 мл розчину для ін'єкцій містить далтепарину натрію 10 000 МО (анти-Ха);

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТС В01А В04.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Гострий тромбоз глибоких вен та емболія легеневих артерій.

Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу під час гемодіалізу або гемофільтрації у хворих з гострою або хронічною нирковою недостатністю.

Профілактика тромбоемболії при хірургічних втручаннях.

Профілактика тромбоемболії у хворих, яким за терміновими медичними показаннями призначено постільний режим.

Нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без підйому сегмента ST, який також називають інфарктом міокарда без зубця Q.

Тривале лікування симптоматичної венозної тромбоемболії (проксимальний тромбоз глибоких вен та/або тромбоемболія легеневих артерій) з метою зменшення частоти рецидивів венозної тромбоемболії у хворих на рак.

Протипоказання.

Достовірні або ймовірні дані анамнезу про наявність імунної гепариніндукованої тромбоцитопенії; активна клінічно значуща кровотеча (виразки шлунково-кишкового тракту, клінічні прояви активної виразкової кровотечі або крововилив у мозок);

тяжкі розлади системи згортання крові;

септичний ендокардит;

травми або оперативні втручання на центральній нервовій системі, очах, вухах;

гіперчутливість до далтепарину, інших низькомолекулярних гепаринів, гепарину або продуктів, отриманих із свиней

Зважаючи на збільшення ризику кровотеч, високі дози препарату (які необхідні, наприклад, для лікування гострого тромбозу глибоких вен, легеневої тромбоемболії та нестабільної стенокардії) не слід застосовувати пацієнтам, яким планується виконання спінальної або епідуральної анестезії чи проведення інших маніпуляцій, що передбачають спінальну пункцію.

Спосіб застосування та дози.

Не слід призначати далтепарин внутрішньом'язово!

Сумісність із внутрішньовенними розчинами. Далтепарин сумісний з 0,9% розчином натрію хлориду або 5% розчином глюкози для інфузій у скляних або пластикових флаконах.

Лікування гострого тромбозу глибоких вен і легеневих артерій.

Фрагмін® вводять підшкірно один або два рази на добу. Одночасно можна починати супутню терапію за допомогою перорального застосування антикоагулянтів непрямой дії (антагоністів вітаміну К).

Комбіновану терапію слід продовжувати до досягнення терапевтичного рівня показників протромбінового індексу (зазвичай не менше 5 діб). Лікування амбулаторних пацієнтів здійснюється із застосуванням такого ж дозування, що й у стаціонарі.

Введення один раз на добу

Дозу 200 МО/кг маси тіла вводять дорослим підшкірно один раз на добу. Ця доза не повинна перевищувати 18 000 МО. Контроль антикоагулянтної активності препарату можна не проводити.

Введення два рази на добу

Можна застосовувати дозу по 100 МО/кг маси тіла підшкірно два рази на добу. Взагалі контроль протизгортальної активності можна не проводити (за винятком окремих груп пацієнтів). У разі необхідності здійснюється функціональний аналіз анти-Ха - активності; забір зразків крові для аналізу необхідно проводити через 3–4 години після підшкірної ін'єкції, коли досягається максимальний рівень анти-Ха активності у плазмі крові.

Рекомендований рівень анти-Ха у плазмі крові повинен бути в межах 0,5–1,0 МО анти-Ха/мл.

Профілактика зсідання крові у системі екстракорпорального кровообігу під час гемодіалізу та гемофільтрації

Для профілактики згортання крові у системі екстракорпорального кровообігу Фрагмін® застосовують внутрішньовенно з вибором режиму дозування згідно з поданими далі рекомендаціями.

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю або пацієнти без факторів ризику розвитку кровотечі.

У таких пацієнтів звичайно вводять лише кілька доз препарату Фрагмін®, отже відсутня необхідність контролю рівня анти-Ха у більшості пацієнтів. Рекомендовані дози забезпечують рівень анти-Ха в плазмі під час діалізу в межах 0,5–1,0 МО анти-Ха/мл.

При тривалості гемодіалізу або гемофільтрації максимум 4 години дорослим застосовують дозу 30 – 40 МО/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно з подальшою внутрішньовенною інфузією по 10 –15 МО/кг/год або внутрішньовенно болюсно вводять 5 000 МО.

При тривалості гемодіалізу або гемофільтрації понад 4 години дорослим застосовують дозу 30 – 40 МО/кг маси тіла у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції з наступною внутрішньовенною інфузією зі швидкістю 10 – 15 МО/кг/ год.

Гостра ниркова недостатність або пацієнти з високим ризиком кровотечі.

Застосовують дозу 5-10 МО/кг маси тіла у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції з подальшою внутрішньовенною інфузією 4 – 5 МО/кг/год. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі за життєвими показаннями, мають більш вузькі терапевтичні рамки, ніж кількість пацієнти, які перебувають на хронічному гемодіалізі, і вони потребують всебічного контролю рівня анти-Ха. Рекомендується досягнення рівня анти-Ха в плазмі у межах від 0,2 до 0,4 МО анти-Ха/мл.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень при хірургічних втручаннях

Фрагмін® застосовують підшкірно. Контроль антикоагулянтної дії препарату в більшості випадків не потрібний. У разі проведення такого контролю дослідження слід проводити через 3 – 4 години після підшкірної ін'єкції, коли досягається максимальний рівень анти-Ха в плазмі. Рекомендовані дози, як правило, забезпечують досягнення в цей час рівня у межах від 0,1 до 0,4 МО анти-Ха/мл.

Загальна хірургія

Застосування при високому ризику тромбоемболії

Вводять підшкірно 2 500 МО за 1–2 години до операції і потім 2 500 МО підшкірно кожний день вранці доти, поки пацієнт не почне ходити (звичайно протягом 5–7 днів або більше).

За наявності додаткових факторів ризику тромбоемболії (наприклад, в онкологічних хворих)

Фрагмін® застосовують доти, поки пацієнт не почне ходити (звичайно протягом 5–7 днів і більше).

1. **Початок застосування за день до операції.** Дорослим вводять 5 000 МО підшкірно ввечері перед днем операції, потім по 5 000 МО підшкірно кожний вечір після операції.

2. **Початок застосування в день операції.** Дорослим вводять 2 500 МО підшкірно за 1–2 години до операції і 2 500 МО підшкірно через 8–12 годин після першого введення, але не раніше ніж через 4 години після закінчення операції. Потім, починаючи з наступного дня, щоранку вводять по 5 000 МО підшкірно.

Ортопедична хірургія (наприклад, протезування суглобів)

Фрагмін® застосовують з тривалістю до 5 тижнів після операції за вказаним далі режимом дозування.

1. Початок лікування ввечері перед днем операції. Дорослим вводять 5 000 МО підшкірно ввечері перед днем операції, потім, після операції, по 5 000 МО підшкірно кожного вечора.
2. Початок лікування в день операції. Дорослим вводять 2 500 МО підшкірно за 1–2 години до операції і 2 500 МО підшкірно через 8–12 годин, але не раніше ніж через 4 години після закінчення операції. Починаючи з наступного дня, вводять по 5 000 МО підшкірно кожного ранку.
3. Початок лікування після операції. Дорослим вводять 2 500 МО підшкірно через 4–8 годин після операції, але не раніше ніж через 4 години після закінчення операції. Починаючи з наступного дня, вводять по 5 000 МО підшкірно кожен день.

Профілактика тромбоемболій у пацієнтів з обмеженням рухомості

Застосовують 5 000 МО препарату Фрагмін® підшкірно один раз на добу протягом 12–14 діб або й довше – у пацієнтів з тривалим обмеженням рухомості. Контроль антикоагулянтної дії препарату в більшості випадків не потрібний.

Нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без підвищення інтервалу ST

Фрагмін® застосовують у дозі 120 МО/кг маси тіла підшкірно кожні 12 годин не перевищуючи дозу в 10 000 МО за 12 годин. За відсутності протипоказань рекомендується супутня терапія ацетилсаліциловою кислотою (75–325 мг/добу).

Лікування повинно тривати щонайменше 6 днів і більше, до клінічної стабілізації стану хворого (визначається лікарем індивідуально).

Продовжувати застосування препарату Фрагмін® у вказаних дозах слід до проведення заходів, що забезпечують реваскуляризацію міокарда (такі як черезшкірне втручання або аортокоронарне шунтування). Загальний період лікування не повинен перевищувати 45 днів. Дозу препарату підбирають відповідно до статі та маси тіла пацієнта:

- у жінок з масою тіла менше 80 кг та в чоловіків з масою тіла менше 70 кг застосовують 5 000 МО підшкірно кожні 12 годин;
- у жінок з масою тіла понад 80 кг та в чоловіків з масою тіла понад 70 кг застосовують 7 500 МО підшкірно кожні 12 годин.

Контроль антикоагулянтної дії препарату в більшості випадків не потрібний, за винятком окремих груп пацієнтів. У випадках проведення такого контролю дослідження слід виконувати через 3–4 години після підшкірної ін'єкції, коли досягається максимальний рівень анти-Ха в плазмі. Бажано досягти рівня в плазмі в межах від 0,5 до 1,0 МО анти-Ха/мл.

Лікування симптоматичної венозної тромбоемболії з метою зменшення частоти венозної тромбоемболії у хворих на рак

1-ий місяць.

Фрагмін® застосовують у дозі 200 МО/кг маси тіла підшкірно один раз на добу в перші 30 днів лікування. Загальна добова доза не повинна перевищувати 18 000 МО.

2–6 - й місяці

Фрагмін® застосовують у дозі близько 150 МО/кг маси тіла підшкірно один раз на добу, застосовуючи шприці з фіксованою дозою препарату відповідно до даних таблиці:

Дози препарату протягом 2–6 місяців лікування

Маса тіла (кг)	Доза препарату Фрагмін® (МО)
≤56	7 500
57–68	10 000
69–82	12 500
83–98	15 000
≥99	18 000

Зменшення дози для пацієнтів з тромбоцитопенією, індукованою хіміотерапією. У випадках тромбоцитопенії, індукованої хіміотерапією, з кількістю тромбоцитів менше 50 000/мм³ застосування препарату Фрагмін® слід перервати до збільшення кількості тромбоцитів понад 50 000/мм³. При кількості тромбоцитів 50 000–100 000/мм³ дозу препарату слід зменшити на 17–33% від початкової дози залежно від маси тіла пацієнта, як вказано в наступній таблиці. При збільшенні кількості тромбоцитів понад 100 000/мм³ слід перейти на повну дозу препарату Фрагмін®.

Зменшення дози препарату Фрагмін® при тромбоцитопенії в межах 50 000–100 000/мм³

Маса тіла (кг)	Звичайна доза препарату Фрагмін® (МО)	Зменшена доза препарату Фрагмін® (МО)	Середнє зменшення дози (%)
≤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

Ниркова недостатність. У випадку значної (рівень креатиніну у 3 рази перевищує норму) ниркової недостатності дозу препарату Фрагмін® слід змінити так, щоб підтримувати терапевтичний рівень анти-Ха активності близько 1 МО/мл (у межах 0,5–1,5 МО/мл), яку вимірюють через 4–6 год після ін'єкції препарату. Якщо рівень анти-Ха активності нижчий або вищий за терапевтичні межі, дозу препарату слід збільшити або зменшити відповідно до кількості препарату в одному шприці і визначити рівень анти-Ха активності після введення нових 3–4 доз. Такий підбір дози слід повторити так, щоб досягти терапевтичного рівня анти-Ха активності.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень з частотою понад 1 % виникали такі побічні прояви: *розлади з боку крові і лімфатичної системи* – оборотна тромбоцитопенія неімунного генезу (тип I), *розлади з боку імунної системи* – алергічні реакції, *судинні порушення* – геморагії (кровотечі будь-якої локалізації) *гепатобіліарні розлади* – транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ (АсАТ, АлАТ), *загальні розлади і зміни в місці введення* – утворення гематоми у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції.

У постмаркетинговому періоді виникали повідомлення про: *розлади з боку крові і лімфатичної системи* – виникнення імунної гепариніндукованої тромбоцитопенії (тип II, у поєднанні або без тромботичних ускладнень), *розлади з боку імунної системи* – анафілактичні реакції, *розлади з боку нервової системи* – повідомлялося про внутрішньочерепні кровотечі, деякі з фатальними наслідками, *порушення з боку шлунково-кишкового тракту* – повідомлялося про заочеревинні кровотечі, деякі з фатальними наслідками, *розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини* – некроз шкіри, алопеція, висипка, *травми, отруєння і ускладнення процедур* – спінальні або епідуральні гематоми.

Передозування.

Антикоагулянтний ефект препарату Фрагмін® можна нейтралізувати протаміном. Однак протамін може мати пригнічувальний вплив на первинну ланку гемостазу і тому повинен застосовуватися лише у випадку крайньої необхідності. Доза 1 мг протаміну частково нейтралізує ефект 100 МО (анти-Ха) далтепарину натрію (також повністю нейтралізується індуковане подовження часу зсідання крові, залишається 25%–50% анти-Ха активності препарату Фрагмін®).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

При застосуванні препарату Фрагмін® під час вагітності ймовірність ушкодження плода досить низька. Однак, оскільки можливість шкідливого впливу повністю не виключена, застосовувати Фрагмін® під час вагітності слід лише у випадках крайньої необхідності.

Про виділення далтепарину в грудне молоко існує обмежена кількість даних. В одному дослідженні у 15 жінок, які годують груддю, які отримували профілактичні дози далтепарину, було визначено незначний рівень анти-Ха активності у грудному молоці, еквівалентний співвідношенню концентрації в молоці до концентрації в плазмі менше 0,025–0,224. Хоча пероральна абсорбція низькомолекулярних гепаринів є незначною, обмеженість клінічних даних не дає змогу зробити висновок про вплив цього незначного рівня антикоагулянтної активності на немовлят.

Діти.

Інформація про безпеку і ефективність застосування далтепарину для лікування дітей недостатня..

Особливості застосування.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Епідуральна або спінальна анестезія. При виконанні нейроаксіальної (спинномозкової або епідуральної) анестезії чи спінальної пункції у пацієнтів, які вже отримують або яким буде призначено антикоагулянти групи низькомолекулярних гепаринів або гепариноідів з метою попередження тромбоемболічних ускладнень, слід пам'ятати про те, що при цьому існує підвищений ризик розвитку спінальної або епідуральної гематоми, яка може спричинити тривалий чи постійний параліч. Ризик такого ускладнення збільшується у випадках застосування постійного епідурального катетера для проведення подовженої анестезії або при супутній терапії препаратами, що мають властивість порушувати гемостаз, такими як нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори агрегації тромбоцитів та інші антикоагулянти. Ризик також зростає при травматичних або повторних епідуральних чи спінальних пункціях. Такі пацієнти повинні перебувати під постійним наглядом лікаря для виявлення неврологічної симптоматики. У випадках появи неврологічної симптоматики необхідно застосувати невідкладне лікування (декомпресія спинного мозку).

Ризик кровотечі. Слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату хворим з потенційно високим ризиком кровотечі у випадках тромбоцитопенії або порушення функції тромбоцитів, з тяжкою печінковою або нирковою недостатністю, неконтрольованою артеріальною гіпертензією, гіпертонічною або діабетичною ретинопатією. Також слід дотримуватись обережності при лікуванні високими дозами препарату (які можуть бути використані для лікування тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легених артерій або нестабільної стенокардії) хворих у ранньому післяопераційному періоді.

Тромбоцитопенія. Особливої обережності слід дотримуватись у випадках стрімкого розвитку або появи значної тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів менша ніж $100\ 000/\text{мм}^3$) під час лікування препаратом Фрагмін®. У таких випадках рекомендовано виконання тесту *in vitro* для виявлення антитромбоцитарних антитіл у присутності гепаринів чи гепаринів низької молекулярної маси. Якщо результати такого тесту позитивні або непереконливі або тест не виконали, застосування препарату слід припинити.

Моніторинг анти-Ха активності. Моніторинг антикоагулянтного ефекту препарату Фрагмін® у більшості випадків не потрібний, однак його слід проводити у пацієнтів деяких груп, а саме: у дітей, хворим з проявами ниркової недостатності, надто худим пацієнтам або з патологічним ожирінням, вагітним, хворим з високим ризиком розвитку кровотеч або ретромбозів. Для лабораторного моніторингу лікування препаратом Фрагмін® слід використати тести з визначення анти-Ха активності з використанням хромогенного субстрату. Час часткової активації тромбопластину або тромбіновий час визначати не рекомендується – ці тести мають низьку чутливість щодо активності препарату Фрагмін®. Збільшення дози препарату з метою подовження часу часткової активації тромбопластину може призвести до кровотечі.

Взаємозамінність з іншими антикоагулянтами. Фрагмін® не слід застосовувати взаємозамінно (одиниця на одиницю) з нефракціонованим гепарином, з іншими гепаринами низької молекулярної маси або синтетичними полісахаридами. Кожен з цих препаратів відрізняється за вихідною сировиною, процесом приготування, фізико-хімічними, біологічними і клінічними властивостями, що зумовлює різницю їх біохімічних властивостей, дозування і можливої клінічної ефективності і безпеки. Кожен з цих препаратів є унікальним і має власну інструкцію для застосування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Вплив далтепарину на здатність керувати автомобілем і працювати з точними механізмами детально не досліджувався.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісне застосування з препаратами, що впливають на гемостаз, такими як тромболітики, інші антикоагулянти, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори тромбоцитів може збільшити антикоагулянтний ефект препарату Фрагмін®.

Фармакологічні властивості.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Фармакодинаміка.

Антитромботичний ефект далтепарину пов'язаний з його здатністю посилювати пригнічення фактора Ха і тромбіну. Загалом, далтепарин більше здатний посилювати пригнічення фактора Ха, ніж подовжувати час утворення тромбу в плазмі. Далтепарин майже не впливає на первинну ланку гемостазу, оскільки його вплив на функцію і адгезивні властивості тромбоцитів порівняно з гепарином незначний.

Фармакокінетика. Абсорбція. Абсолютна біодоступність, що вимірювалася в активності антифактора Ха, у здорових добровольців становила 87,6%. Збільшення дози препарату з 2 500 до 10 000 МО спричиняло пропорційне збільшення площі під кривою відношення час-концентрація (AUC) для антифактора Ха майже на третину.

Розподіл. Об'єм розподілу антифакторної Ха активності далтепарину становив 40–60 мл/кг.

Метаболізм. Після внутрішньовенного введення 40 і 60 МО/кг середній кінцевий період напівжиття становив $2,1 \pm 0,3$ і $2,3 \pm 0,4$ години відповідно. Після підшкірного введення спостерігається достовірне подовження кінцевого періоду напівжиття (3–5 годин), що може бути пов'язане з повільнішою абсорбцією.

Виділення. Далтепарин в основному виділяється нирками, однак біологічна активність фрагментів молекули, що виділяються нирками, вивчена недостатньо. В сечі визначають менше 5 % анти-Ха - активності. У здорових добровольців після одноразового внутрішньовенного болюсного введення 30 і 120 антифакторних Ха МО/кг середній плазмовий кліренс антифакторної Ха - активності становив $24,6 \pm 5,4$ і $15,6 \pm 2,4$ мл/год/кг. Відповідний середній період напівжиття становив $1,47 \pm 0,3$ та $2,5 \pm 0,3$ години.

Гемодіаліз. У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, середній кінцевий час напівжиття антифакторної Ха активності після одноразової внутрішньовенної дози 5 000 МО далтепарину становив $5,7 \pm 2,0$ години, що істотно більше показників, отриманих у здорових добровольців, отже у цих хворих може спостерігатися більша акумуляція препарату.

Незалежно від шляху введення, дози або тривалості лікування не було отримано даних, які могли б свідчити про органотоксичність препарату. Також не було відзначено мутагенного ефекту. У дослідженнях у тварин не було виявлено ембріотоксичного, фетотоксичного або тератогенного ефектів чи несприятливого впливу на фертильність, копуляцію і пери- та постнатальний розвиток.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або солом'яного кольору розчин.

Несумісність. Дані відсутні.

Термін придатності. 3 роки.

Умови та термін зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. Розчин для ін'єкцій 2 500 МО (анти-Ха)/0,2 мл в одноразових шприцах, по 10 шприців в упаковці;

розчин для ін'єкцій 5 000 МО (анти-Ха)/0,2 мл в одноразових шприцах, по 10 шприців в упаковці;

розчин для ін'єкцій 10 000 МО (анти-Ха)/1,0 мл в ампулах по 1 мл, по 10 ампул в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

1. Пфайзер Менюфекчуриг Бельгія Н.В., Бельгія/
Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Belgium
2. Фармація Н.В./С.А., Бельгія/ Pharmacia N.V./S.A. , Belgium
3. Фармація Н.В./С.А., Бельгія – компанія групи Пфайзер, США/
Pharmacia N.V./S.A. , Belgium - a member of the Pfizer Group, USA
4. Ветер Фарма-Фертигунг, ГмбХ і Ко.КГ, Німеччина/
Vetter Pharma-Fertigung, GmbH & Co. KG, Germany

Місцезнаходження.

Reijksweg 12, B-2870 Puurs, Belgium.

Schutzenstrasse 87, D-88212, Ravensburg, Germany.

Рейксвег 12, В-2870 Пуурс, Бельгія.

Шутценштрассе 87, D-88212, Равенсбург, Німеччина.