

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФРАКСИПАРИН / FRAXIPARINE

НД РБ

Торговое наименование препарата: Фраксипарин / Fraxiparin. 3923 - 2020

Международное непатентованное название: Надропарин кальция / Nadroparin calcium.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

СОСТАВ

Название компонентов	Количество на 1 мл
Надропарин кальция	9500 МЕ анти-Ха-факторной активности
Раствор гидроксида кальция (или разбавленная кислота хлористоводородная)	достаточное количество до pH 5,0–7,5
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Содержание кальция надропарина в различных формах выпуска:

Шприцы по 0,3 мл – 2850 МЕ анти-Ха-факторной активности.

Шприцы по 0,4 мл – 3800 МЕ анти-Ха-факторной активности.

Шприцы по 0,6 мл – 5700 МЕ анти-Ха-факторной активности.

Шприцы по 0,8 мл – 7600 МЕ анти-Ха-факторной активности.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или слабо опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт прямой.

Код АТХ: B01AB06.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Надропарин характеризуется более высокой активностью в отношении фактора Ха по сравнению с активностью в отношении фактора IIa. Он обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью.

По сравнению с нефракционированным гепарином, надропарин обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и на агрегацию и обладает мало выраженным влиянием на первичный гемостаз.

В профилактических дозах не вызывает выраженного снижения активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ).

При курсовом лечении в период максимальной активности АЧТВ может быть удлинено до значения, в 1,4 раза превышающего стандартное. Такая пролонгация отражает остаточный антитромботический эффект надропарина кальция.

Механизм действия

Надропарин кальция – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации из стандартного гепарина. Он представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой приблизительно 4300 дальтон.

Надропарин проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТIII). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал надропарина.

Другие механизмы, обеспечивающие антитромботическое действие надропарина, включают активацию ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток и модификацию реологических свойств крови (снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов).

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства определяются на основе изменения анти-Ха-факторной активности плазмы.

Всасывание

После подкожного введения почти 100% препарата быстро всасывается. Если надропарин кальция вводится 2 раза в сутки, максимальная активность в плазме крови достигается между 3 и 4 часом после введения. При введении 1 раз в сутки максимальная активность достигается между 4 и 6 часом после введения. При внутривенном введении максимальная анти-Ха-факторная активность достигается менее чем через 10 минут, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 2 часов.

Распределение

Период полувыведения низкомолекулярных гепаринов выше, чем у нефракционированного гепарина и составляет 3–4 ч после подкожного введения. Анти-Ха-факторная активность сохраняется дольше, чем анти-IIa-факторная активность.

Метаболизм

Метаболизм происходит в основном в печени (десульфатирование, деполимеризация).

Выведение

Выводится почками, в исходном или малоизмененном виде.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

У пожилых больных, в связи с возможным снижением функции почек, элиминация надропарина может замедляться. Однако это не требует коррекции дозы и режима введения препарата в профилактических дозах при условии, что показатели почечной функции у данной группы пациентов остаются в допустимых пределах, т.е. при незначительном нарушении функции почек. Перед началом терапии



низкомолекулярными гепаринами пациентам в возрасте старше 75 лет следует систематически проводить оценку функции почек с использованием формулы Кокрофта.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях, посвященных изучению фармакокинетики надропарина при внутривенном введении пациентам с почечной недостаточностью различной тяжести, была установлена корреляция между клиренсом надропарина и клиренсом креатинина. При сравнении полученных значений с показателями у здоровых добровольцев было установлено, что AUC и период полувыведения у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина 36–43 мл/мин) были повышены до 52 и 39 % соответственно, а плазменный клиренс надропарина снижен до 63 % от нормальных значений. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10–20 мл/мин) AUC и период полувыведения были повышены до 95 и 112 % соответственно, а плазменный клиренс надропарина снижен до 50 % от нормальных значений.

Гемодиализ

Низкомолекулярный гепарин вводится в артериальную линию петли диализа в дозах, достаточных для того, чтобы предотвратить свертывание крови в петле.

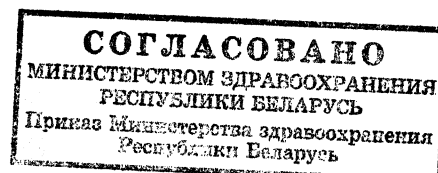
У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 3–6 мл/мин), находящихся на гемодиализе, AUC и период полувыведения были повышены до 62 и 65 % соответственно, а плазменный клиренс надропарина снижен до 67 % от нормальных значений.

В случае передозировки прохождение препарата в системное кровообращение может вести к повышению анти-Ха факторной активности, связанному с терминальной стадией почечной недостаточности.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат Фраксипарин назначают пациентам для:

- профилактики тромбозмболических осложнений в хирургии и ортопедии в ситуациях с умеренным и высоким риском:
 - при общехирургических и ортопедических вмешательствах;
 - у пациентов терапевтического профиля с высоким риском тромбообразования (при дыхательной и/или сердечной недостаточности и/или инфекциях дыхательных путей) в условиях отделения интенсивной терапии.
- лечения тромбозмболий и тромбозов глубоких вен;
- профилактики свертывания крови в контуре экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (как правило, при сеансах продолжительностью не более 4 часов);
- лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в острой стадии в комбинации с аспирином.



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

3923 - 2020

Независимо от дозы (лечебной или профилактической) препарат **не должен использоваться** при наличии следующих факторов:

- Повышенная чувствительность к надропарину кальция или любому другому компоненту препарата;
- Тяжелая гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа в анамнезе, связанная с применением гепарина (низкомолекулярного или нефракционированного);
- Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином;
- Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости.

В лечебных дозах препарат **не должен использоваться** в следующих случаях:

- Внутричерепное кровоизлияние;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина около 30 мл/мин), за исключением применения при гемодиализе. При тяжелой почечной недостаточности следует использовать нефракционированный гепарин;
- В ходе лечения низкомолекулярными гепаринами нельзя проводить эпидуральную или спинальную анестезию.

В лечебных дозах препарат **не рекомендуется применять** в следующих случаях:

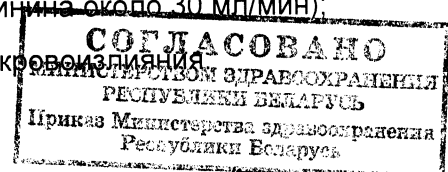
- Ишемический инсульт в острой фазе, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением сознания. Если инсульт имеет эмболическую природу, препарат можно назначать спустя 72 часа. Доказательств эффективности низкомолекулярных гепаринов в лечебных дозах в настоящий момент не получено, независимо от причины инфаркта мозга, его длительности и степени клинической тяжести;
- Острый септический эндокардит (за исключением некоторых эмбогенных кардиопатий);
- Незначительно выраженная и умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина > 30 и < 60 мл/мин).

Кроме того, назначение препарата в лечебных дозах **не рекомендуется** лицам любого возраста в комбинации со следующими препаратами:

1. Ацетилсалициловая кислота в анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах
2. Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении)
3. Декстран 40 (парентеральное введение)

В профилактических дозах препарат **не рекомендуется применять** в следующих ситуациях:

- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина около 30 мл/мин);
- В течение первых 24 часов после внутричерепного кровоизлияния.



Кроме того, не рекомендуется назначать препарат в профилактических дозах пациентам старше 65 лет в комбинации со следующими препаратами:

1. Ацетилсалициловая кислота в анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах
2. Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении)
3. Декстран 40 (парентеральное введение)

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Экспериментальные исследования на животных не выявили тератогенного эффекта надропарина, поэтому не следует ожидать появления пороков развития у человека.

Из-за отсутствия данных не рекомендуется применение надропарина в профилактических дозах в I триместре беременности или в лечебных дозах на протяжении всей беременности.

Несколько случаев применения надропарина во II и III триместре беременности не выявили тератогенного или фетотоксического действия препарата. Необходимы дальнейшие исследования, поэтому применять надропарин в профилактических дозах во II и III триместре беременности следует лишь в случае крайней необходимости.

При необходимости проведения эпидуральной анестезии рекомендуется, по возможности, прекратить профилактическое лечение надропарином по крайней мере за 12 ч до анестезии.

Лактация

Лечение надропарином в период кормления грудью не противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

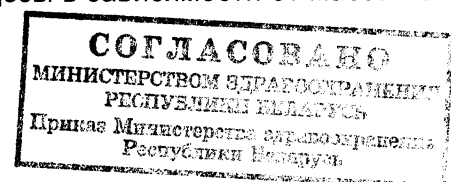
Препарат Фраксипарин не предназначен для внутримышечного введения.

При лечении препаратом Фраксипарин должен проводиться клинический мониторинг количества тромбоцитов.

При проведении спинальной/эпидуральной анестезии/спинномозговой пункции необходимо смотреть раздел «Особые указания».

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т.к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг). Вследствие чего недопустимо чередование препарата Фраксипарин с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т.к. это влияет на режим дозирования.

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



3923 - 2020

Техника подкожного введения

Предпочтительно вводить препарат в положении пациента лежа, подкожно, в переднебоковую или заднебоковую область живота, поочередно с правой и левой стороны. Допускается введение в бедро.

Во избежание потери препарата при использовании шприцев не следует удалять пузырьки воздуха перед инъекцией.

Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, в защемленную складку кожи, которую необходимо держать между большим и указательным пальцами до конца введения раствора. Не следует растирать место введения препарата после инъекции.

Профилактика венозных тромбозов в хирургии

Данные рекомендации, как правило, применимы к хирургическим вмешательствам, которые проводятся под общим наркозом.

Выбор дозы зависит от степени риска и типа хирургического вмешательства.

Ситуации с умеренным тромбогенным риском:

При проведении хирургического вмешательства с умеренным риском тромбообразования, а также у пациентов без повышенного риска развития тромбозов, рекомендованная доза препарата Фраксипарин составляет 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) в сутки подкожно. Начальная доза должна быть введена за 2 часа до операции, затем препарат Фраксипарин вводят 1 раз в день.

Ситуации с высоким тромбогенным риском:*Оперативные вмешательства на бедре и коленном суставе*

Препарат Фраксипарин назначают подкожно, дозировка зависит от массы тела больного. Начальная доза 38 МЕ анти-Ха/кг назначается за 12 часов до операции, 2-я доза – через 12 часов после окончания операции. Далее препарат Фраксипарин продолжают применять 1 раз в сутки в дозе 38 МЕ анти-Ха/кг до третьего дня после операции включительно. Начиная с четвертого дня после операции, рекомендуемая доза составляет 57 МЕ анти-Ха/кг. В таблице ниже приведена дозировка в зависимости от массы тела больного.

Масса тела больного (кг)	Доза препарата, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции		Доза препарата, вводимого один раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
<51	0,2	1900	0,3	2850
51–70	0,3	2850	0,4	3800
>70	0,4	3800	0,6	5700

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Бригада Министрства здравоохранения
 Республики Беларусь

3923 - 2020

Другие ситуации:

В случае, если риск развития тромбоемболических осложнений повышен в связи с характером оперативного вмешательства (в частности, онкологические заболевания) и/или индивидуальными особенностями пациента (наличие тромбоемболий в анамнезе), достаточным бывает применения препарата в дозе 2850 МЕ анти-Ха (0,3 мл).

Продолжительность лечения:

Лечение низкомолекулярными гепаринами в сочетании с традиционной методикой эластичной компрессии нижних конечностей должно продолжаться до полного восстановления двигательной активности пациента.

В общей хирургии продолжительность лечения низкомолекулярными гепаринами должна быть менее 10 дней при отсутствии особого риска венозной тромбоемболии, связанного с индивидуальными особенностями пациента.

Если риск развития тромбоемболий сохраняется по окончании рекомендуемого периода лечения, необходимо рассмотреть вопрос о продолжении профилактики, в частности, с применением пероральных антикоагулянтов.

Следует отметить, что клиническая польза продолжительного лечения низкомолекулярными гепаринами или антагонистами витамина К до сих пор не оценена.

Пациенты терапевтического профиля с высоким риском тромбообразования, как правило, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (дыхательная недостаточность и/или инфекция дыхательных путей и/или сердечная недостаточность)

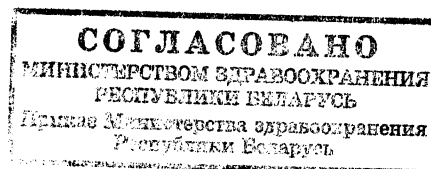
Препарат Фраксипарин назначается подкожно, 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела больного и указана ниже в таблице. Препарат Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

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

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Препарат Фраксипарин назначают подкожно 2 раза в сутки в дозе 86 МЕ анти-Ха /кг (каждые 12 часов) в комбинации с аспирином (рекомендованная доза – от 75 мг до 325 мг внутрь после применения в начальной минимальной дозе 160 мг). Начальная доза применяется как однократная внутривенная болюсная инъекция; последующие дозы вводятся подкожно. Продолжительность лечения обычно составляет 6 дней до стабилизации состояния больного.

Доза зависит от массы тела больного и указана ниже в таблице, из расчета 86 МЕ анти-Ха /кг массы тела.



3923-2020

Масса тела пациента (кг)	Начальная доза для внутривенного введения (болюсная)	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

Из-за отсутствия данных относительно одновременного применения надропарина и тромболитиков при необходимости проведения тромболитической терапии рекомендуется прервать терапию надропарином и перейти на стандартные методы лечения.

Лечение тромбозов и тромбозов глубоких вен

Любое подозрение на развитие тромбоза глубоких вен должно быть сразу же подтверждено результатами соответствующих исследований.

Препарат Фраксипарин назначается подкожно 2 раза в сутки (каждые 12 часов) в дозе 86 МЕ анти-Ха/кг.

Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов не оценивался у больных с массой тела более 100 кг или менее 40 кг. Существует вероятность снижения эффективности низкомолекулярных гепаринов у пациентов с массой тела более 100 кг, а также повышения риска кровотечения у пациентов с массой тела менее 40 кг. В таких случаях требуется проведение тщательного клинического контроля.

Доза препарата в зависимости от массы тела больного указана ниже в таблице, из расчета 0,1 мл/10 кг

Масса тела больного (кг)	Дважды в сутки, продолжительность 10 дней	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
40-49	0,4	3800
50-59	0,5	4750
60-69	0,6	5700
70-79	0,7	6650
80-89	0,8	7600
90-99	0,9	8550
≥ 100	1,0	9500

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм здравоохранения
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

3923 - 2020

Установление объема, необходимого для введения, производится передвижением поршня градуированного шприца до желаемого значения в вертикальном положении шприца.

При лечении **тромбоэмболий и тромбозов глубоких вен** низкомолекулярными гепаринами необходимо как можно быстрее перейти на применение пероральных антикоагулянтов, за исключением тех случаев, когда последние противопоказаны.

Продолжительность лечения низкомолекулярными гепаринами не должна превышать 10 дней, включая период подбора дозы при переходе на антагонисты витамина К, за исключением тех случаев, когда возникают трудности при подборе дозы.

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе

Доза препарата Фраксипарин должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа.

Препарат Фраксипарин при повторных сеансах гемодиализа вводится в виде одноразового болюсного введения в дозе 65 МЕ/кг в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса (если процедура продолжается не более 4 часов). При проведении последующих сеансов диализа доза должна подбираться в зависимости от наблюдаемых эффектов.

Для пациентов, не имеющих повышенных рисков развития кровотечения, рекомендованы следующие начальные дозы, в зависимости от массы тела, достаточные для проведения 4-х часового сеанса диализа.

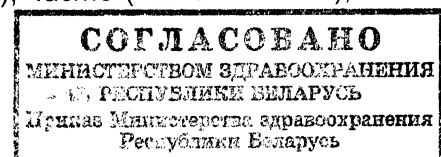
Масса тела больного (кг)	Инъекция в артериальную линию петли диализа в начале сеанса диализа.	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
<51	0,3	2850
51–70	0,4	3800
>70	0,6	5700

У больных с повышенным риском кровотечения сеансы диализа могут проводиться с использованием половинной дозы препарата.

Следует наблюдать за пациентом в течение процедуры диализа в связи с возможным возникновением кровотечений или признаков тромбообразования в системе для диализа.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто*



3923 - 2020

($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационных наблюдений.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

Очень часто: Кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска (поражения органов со склонностью к кровоточивости, некоторые лекарственные взаимодействия, возраст, почечная недостаточность, низкий вес), а также при несоблюдении рекомендованных условий лечения (в особенности, продолжительности и установления дозы на основе массы тела).

В редких случаях возможно образование спинальных/эпидуральных гематом при введении низкомолекулярных гепаринов в ходе спинальной/эпидуральной анестезии.

Редко: Тромбоцитопения. Отмечались случаи развития тромбоцитопении двух типов:

Наиболее распространенный - тромбоцитопения типа I, как правило, умеренной степени тяжести ($> 100000/\text{мм}^3$), рано развивающаяся (до пятого дня) и не требующая прекращения лечения.

Редко развивается тяжелая иммуноаллергическая тромбоцитопения типа II, иногда осложненная артериальными или венозными тромбозами. Частота возникновения такой тромбоцитопении еще не установлена.

Редко наблюдается бессимптомное и временное увеличение числа тромбоцитов.

Очень редко: Эозинофилия, обратимая после отмены препарата.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: Реакции гиперчувствительности немедленного типа (включая ангиоэдему, бронхоспазм, анафилактический шок, кожные реакции).

Со стороны нервной системы

Неизвестно: Головная боль, Мигрень

Со стороны обмена веществ и питания

Очень редко: Обратимая гиперкалиемия, связанная с эффектом гепаринов подавлять секрецию альдостерона, особенно у пациентов из группы риска.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

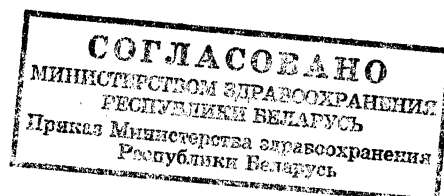
Часто: Повышение уровня печеночных трансаминаз, носящее обычно преходящий характер.

Реакции со стороны мышечно-скелетной системы и системные реакции:

При продолжительном лечении нельзя исключать риск развития остеопороза, как и при применении нефракционированных гепаринов.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: Образование гематомы в месте введения.



Риск повышается при несоблюдении техники введения или использовании несоответствующих материалов. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, которые исчезают через несколько дней и не требуют прекращения лечения.

Часто: Реакции в месте введения (включая воспаление, зуд, эритему).

Реже появляются реакции типа IV или реакции гиперчувствительности замедленного типа, которые проявляются в виде контактной экземы.

Редко: Кальциноз в месте введения.

Кальциноз чаще встречается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Очень редко: Некроз кожи в месте введения.

Этим реакциям может предшествовать появление пурпуры или эритематозных инфильтративных и болезненных пятен. При появлении подобных симптомов следует немедленно прекратить лечение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случайная передозировка низкомолекулярными гепаринами при подкожном введении в высоких дозах может вызвать развитие кровотечений. В некоторых случаях при кровотечении показано применение протамина сульфата, при учете следующих факторов:

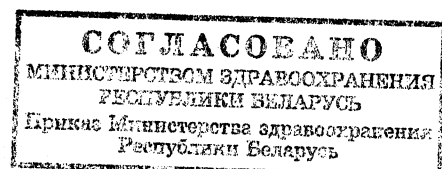
- Эффективность протамина сульфата при передозировке низкомолекулярными гепаринами ниже, по сравнению с его эффективностью при передозировке нефракционированными гепаринами.
- Соотношение польза/риск при применении протамина сульфата должно быть тщательно оценено, учитывая возможность развития побочных эффектов (в особенности анафилактического шока).

Нейтрализация Фраксипарина проводится путем медленного внутривенного введения протамина (сульфата или гидрохлорида). Эффективная доза протамина зависит от введенной дозы гепарина (100 ед. протамина могут использоваться для нейтрализации активности 100 МЕ анти-Xa низкомолекулярного гепарина), а также от времени, которое прошло с момента введения гепарина (возможно снижение дозы антидота).

Однако полностью нейтрализовать анти-Xa-факторную активность Фраксипарина невозможно.

Более того, в связи с особенностями абсорбции Фраксипарина эта нейтрализация может иметь временный характер и требовать распределения всей дозы протамина на несколько инъекций (2–4 в сутки).

При приеме Фраксипарина внутрь даже в очень высокой дозе серьезных последствий ожидать не приходится, учитывая низкую абсорбцию препарата.



ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Развитие гиперкалиемии может зависеть от одновременного присутствия нескольких факторов риска. Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные препараты, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин и такролимус, триметоприм. Опасность развития гиперкалиемии повышается при комбинации вышеупомянутых средств с препаратом Фраксипарин.

Риск развития гиперкалиемии повышается при применении со следующими препаратами:

1. Пациенты в возрасте до 65 лет, принимающие низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах и пациенты старше 65 лет, независимо от дозы:

Не рекомендуется применять Фраксипарин в комбинации со следующими препаратами:

- Ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты в анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах в связи с повышением риска развития кровотечений (угнетение функции тромбоцитов и раздражающее действие салицилатов на слизистую оболочку ЖКТ). Рекомендуется применять жаропонижающие анальгетики несалицилатной структуры (например, парацетамол).

При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q надропарин должен применяться в комбинации с аспирином в дозах, не превышающих 325 мг в сутки.

- Нестероидные противовоспалительные препараты для системного применения в связи с повышением риска развития кровотечения (угнетение функции тромбоцитов и раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ). Если такая комбинация необходима, требуется проведение регулярного клинического контроля.
- Декстран 40 для парентерального введения в связи с повышением риска развития кровотечений (угнетение функции тромбоцитов).

Комбинации, требующие осторожности при применении

Требует осторожности применение гепаринов с пероральными антикоагулянтами в связи с возможностью потенцирования антикоагулянтной активности. При замене гепарина на пероральные антикоагулянты необходимо усилить клинический контроль.

При совместном применении препарата с ингибиторами агрегации тромбоцитов (кроме ацетилсалициловой кислоты в анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах и НПВП), такими как абциксимаб, ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах по кардиологическим и неврологическим показаниям, берапрост, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан увеличивается риск развития кровотечений.



2. Пациенты в возрасте до 65 лет, принимающие низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах

Совместное применение препарата Фраксипарин с препаратами, влияющими на гемостаз, увеличивает возможный риск кровотечений.

Кроме того, независимо от возраста пациента, совместное применение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах с пероральными антикоагулянтами, ингибиторами агрегации тромбоцитов (абциксимаб, ацетилсалициловая кислота независимо от дозы, НПВП, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) и тромболитиками требует особого внимания и проведения клинического контроля, а при необходимости, и лабораторного контроля.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перекрёстная реактивность

Перекрестная реактивность между гепаринами и низкомолекулярным гепарином (НМГ) хорошо задокументирована. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности замедленного типа у пациентов с перекрестной реактивностью между нефракционированными гепаринами (НФГ) и НМГ.

Перед началом терапии НМГ следует тщательно оценить предыдущие реакции гиперчувствительности на нефракционированный гепарин.

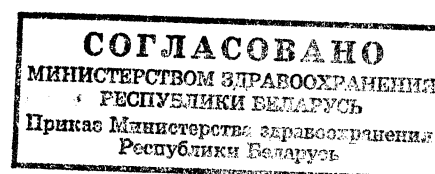
Несмотря на то, что концентрация низкомолекулярных гепаринов выражается в международных единицах анти-Ха, их эффективность не ограничивается только анти-Ха активностью. Замена одного низкомолекулярного гепарина другим гепарином в аналогичной дозе недопустима. Каждая схема дозирования была валидирована в ходе специальных клинических исследований. Таким образом, следует с особым вниманием соблюдать режим дозирования каждого лекарственного средства.

Риск кровотечений

Обязательным является соблюдение рекомендуемых схем лечения (режим дозирования и продолжительность лечения). В противном случае, существует вероятность развития кровотечений, особенно у пациентов, относящихся к группе риска (пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью и т.д.)

В основном, серьезные кровотечения наблюдались в следующих случаях:

- У пожилых пациентов, что, как правило, связано с возрастным ухудшением почечной функции;
- У пациентов с почечной недостаточностью;
- У больных массой тела менее 40 кг;
- В случае продолжительности лечения, превышающей рекомендуемую (10 дней);



- В случае несоблюдения рекомендованных условий лечения (в особенности продолжительности и установления дозы на основе массы тела для курсового применения);
- При комбинации с препаратами, усиливающими риск кровотечения.

В случае применения препарата у пожилых пациентов и/или у пациентов с почечной недостаточностью, а также, если длительность лечения превышает 10 дней, необходим особый контроль.

Для выявления кумуляции препарата в некоторых случаях целесообразно определять анти-Ха-факторную активность.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Если у больного, который получает лечение низкомолекулярными гепаринами (в лечебных или профилактических дозах), наблюдаются отрицательная динамика тромбоза (по поводу которого пациент получает лечение), флебит, легочная эмболия, острая ишемия нижних конечностей, инфаркт миокарда или инсульт, следует рассматривать это как проявление гепарин-индуцированной тромбоцитопении и немедленно произвести подсчет количества тромбоцитов.

Применение у детей

Из-за отсутствия клинических данных применение низкомолекулярных гепаринов у детей не рекомендуется.

Почечная функция

Надропарин преимущественно выводится почками, что может приводить к увеличению накопления надропарина у пациентов с почечной недостаточностью. У таких пациентов повышается риск развития кровотечений, поэтому проводить их лечение следует с особой осторожностью.

Перед началом лечения низкомолекулярными гепаринами необходимо провести контроль функции почек, в особенности, у больных старше 75 лет, путем расчета клиренса креатинина с помощью формулы Кокрофта с учетом массы тела пациента:

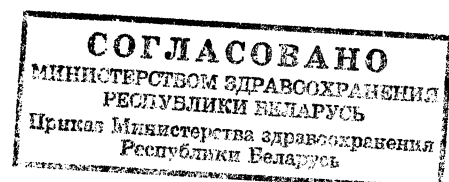
У мужчин клиренс креатинина = $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / (0,814 \times \text{креатинин плазмы крови})$, где возраст выражен в годах, масса тела в кг, а креатинин плазмы крови — в мкмоль/л.

У женщин эта формула дополняется умножением результата на 0,85.

Если креатинин выражается в мг/мл, результат умножают на 8,8.

Выявление тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина около 30 мл/мин) является противопоказанием к назначению низкомолекулярного гепарина по терапевтическим показаниям.

Подсчет количества тромбоцитов и риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)



3923 - 2020

При применении низкомолекулярных гепаринов существует риск развития тяжелой тромбоцитопении иммунологического происхождения (тромбоцитопения II типа), которая может вызвать артериальные или венозные тромбозы, угрожающие жизни пациента. В связи с риском развития ГИТ необходим контроль количества тромбоцитов, независимо от показания для применения и назначаемой дозы. Подсчет количества тромбоцитов проводят до начала лечения или на протяжении первых суток от начала лечения, а затем 2 раза в неделю на протяжении месяца (период максимального риска), после чего один раз в месяц на протяжении всего курса лечения.

Развитие ГИТ вероятно, если количество тромбоцитов $<150\ 000/\text{мм}^3$ (или 150 Giga/l) и/или наблюдается уменьшение количества тромбоцитов на 30–50% относительно исходного уровня. ГИТ развивается, в основном, между 5 и 21 днем от начала лечения гепарином (чаще всего на 10 день), однако она может развиваться и значительно раньше (при наличии в анамнезе больного тромбоцитопении, связанной с лечением гепарином), и очень редко — более чем через 21 день. В любом случае, появление ГИТ представляет собой неотложную ситуацию и требует особой оценки.

Любое значительное уменьшение количества тромбоцитов (на 30–50% от начального уровня) должно рассматриваться как тревожный сигнал еще до достижения критических значений. При уменьшении количества тромбоцитов необходимо:

- 1) немедленно повторить анализ крови (подсчет количества тромбоцитов);
- 2) прекратить введение гепаринов при подтверждении тромбоцитопении в отсутствие других ее очевидных причин.

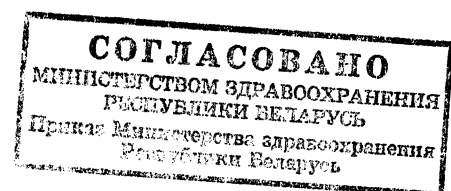
Необходимо взять образец крови в цитратную пробирку для проведения исследований агрегации тромбоцитов *in vitro* и иммунологического анализа. Однако в такой ситуации принятие неотложных мер не зависит от результатов этих анализов. Проведение анализов необходимо для установления точного диагноза, поскольку при продолжении лечения гепарином существует высокий риск развития тромбоза;

- 3) проводить профилактику или лечение тромботических осложнений, связанных с ГИТ.

При необходимости продолжения терапии антикоагулянтами, гепарин необходимо заменить антитромботическим препаратом другого класса — натрия данапароидом или лепирудином в профилактических или лечебных дозах, в зависимости от ситуации. Замену на антагонисты витамина К можно проводить только после нормализации количества тромбоцитов в связи с риском усиления выраженности тромботических явлений.

Замена гепарина антагонистами витамина К

При замене Фраксипарина антагонистами витамина К следует усилить клинический и лабораторный контроль (определение INR — международного нормализованного отношения) их действия.



3923 - 2020

Поскольку действие антагонистов витамина К проявляется не сразу, гепарин следует продолжать вводить в эквивалентной дозе, до установления МНО на необходимом при данном показании уровне по результатам двух последовательных анализов.

Контроль анти-Ха активности

Поскольку большинство клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность низкомолекулярных гепаринов, проводилось с использованием препаратов в дозах, установленных с учетом массы тела больного и без специального лабораторного контроля, клиническая ценность контроля анти-Ха-факторной активности для оценки эффективности низкомолекулярных гепаринов не установлена. Однако лабораторный контроль анти-Ха-факторной активности может быть полезен в связи с риском развития кровотечения в некоторых клинических ситуациях, чаще всего связанных с риском передозировки.

Данные ситуации, в основном, касаются применения препарата в лечебных дозах при наличии следующих ситуаций:

- при слабой или умеренно выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина по формуле Кокрофта — 30–60 мл/мин), поскольку в связи со снижением выведения препарата почками может возникнуть его относительная передозировка (при тяжелой почечной недостаточности применение низкомолекулярных гепаринов противопоказано);
- при сниженной массе тела или ожирении;
- при кровотечениях неизвестной этиологии.

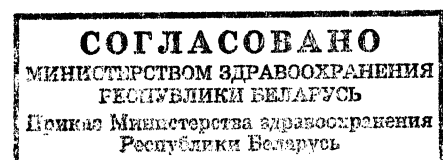
Однако лабораторный контроль нецелесообразен при применении низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах, если лечение проводится в соответствии с рекомендациями (особенно в отношении продолжительности) и при гемодиализе.

Для выявления возможной кумуляции после повторного введения рекомендуется, по возможности, брать кровь для анализа при максимальной активности препарата, то есть приблизительно через 4 ч после третьего введения, если препарат применяется подкожно 2 раза в сутки; приблизительно через 4 ч после второго введения, если препарат применяется подкожно 1 раз в сутки.

Повторное определение анти-Ха-факторной активности для определения уровня Фраксипарина в сыворотке крови (например, каждые 2 или 3 дня) проводят в зависимости от результатов предыдущего анализа и, при необходимости, изменяют дозирование низкомолекулярного гепарина.

В соответствии с имеющимися данными (при использовании хромогенного (амидолитического) метода), средняя анти-Ха-факторная активность (\pm стандартное отклонение), наблюдаемая в течение 4-го часа после введения препарата в дозе 83 МЕ/кг 2 раза в сутки, составляла $1,01 \pm 0,18$ МЕ, в дозе 166 МЕ/кг 1 раз в сутки — $1,34 \pm 0,15$ МЕ.

Активированное частичное тромбиновое время



3923 - 2020

Некоторые низкомолекулярные гепарины умеренно удлиняют АЧТВ, поэтому результаты методов контроля, основанных на данном исследовании, могут быть ошибочными.

Ситуации, требующие особой осторожности:

Особый контроль за лечением необходим в следующих ситуациях:

- печеночная недостаточность;
- язвы ЖКТ или другие органические поражения со склонностью к кровотечению в анамнезе;
- поражения сетчатки и сосудистой оболочки глаза;
- послеоперационный период после вмешательств на головном и спинном мозге;
- ввиду возможности интраспинального кровотечения следует тщательно взвесить необходимость проведения люмбальной пункции и, по возможности, отложить ее проведение;
- гепарины могут подавлять секрецию альдостерона, что может привести к гиперкалиемии.

Гиперкалиемия, как правило, наблюдается у пациентов с повышенным калием в крови или у пациентов с риском повышения содержания калия в крови (например, пациенты с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом или пациенты, принимающие препараты, которые могут вызывать гиперкалиемию (например, ингибиторы АПФ, НПВП)). Риск гиперкалиемии повышается при длительной терапии, но обычно обратим при отмене. У пациентов, находящихся в группе риска, следует контролировать уровень калия в крови.

Спинальная/эпидуральная анестезия/спинномозговая пункция и сопутствующие лекарственные препараты

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении низкомолекулярных гепаринов в ходе проведения эпидуральной/спинальной анестезии сообщалось о редких случаях возникновения спинальных/эпидуральных гематом, приводивших к продолжительному или необратимому параличу. Риск образования гематом выше при использовании эпидурального катетера, чем при проведении спинальной анестезии. Риск также увеличивается при длительном послеоперационном использовании эпидуральных катетеров.

При необходимости дооперационного лечения низкомолекулярными гепаринами (длительный постельный режим, травма) в случае, когда преимущества от проведения регионарной спинальной анестезии были тщательно оценены, при использовании данной методики должно пройти минимум 12 часов между введением препарата Фраксипарин и проведением спинальной анестезии. В таких случаях рекомендуется проводить тщательное наблюдение за пациентом.



3923 - 2020

Практически во всех случаях профилактическое лечение низкомолекулярными гепаринами может быть начато через 6-8 часов после проведения процедуры или удаления катетера под пристальным наблюдением за неврологическими показателями. Особую осторожность следует соблюдать при совместном применении с другими лекарственными средствами, влияющими на гемостаз (в частности, противовоспалительные нестероидные средства, аспирин).

Аллергия на латекс

Основание иглы предварительно наполненного шприца может содержать сухой натуральный латекс, который может вызвать аллергическую реакцию у пациентов с гиперчувствительностью к латексу.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 9500 МЕ анти-Ха/мл.

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл или 0,8 мл препарата в однодозовый стеклянный шприц с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком.

По 2 шприца упаковывают в ПВХ блистер закрытый прозрачной пластиковой пленкой.

По 1 или 5 блистеров (по 2 или 10 шприцев) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

До использования хранить в упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

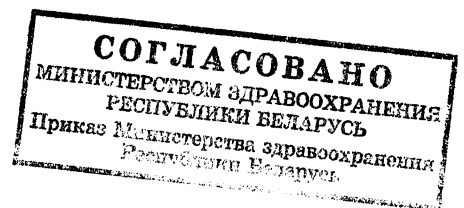
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Аспен Нотр Дам де Бондевилль / Aspen Notre Dame de Bondeville

1 rue de l'Abbaye, 76960 Нотр Дам де Бондевилль, Франция / 1 rue de l'Abbaye, 76960 Notre Dame de Bondeville, France

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед / Aspen Pharma Trading Limited



3923 - 2020

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия / 3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

ООО «Аспен Хэлс»

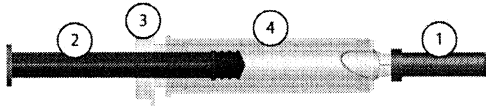
123317, г. Москва, Пресненская наб., д.6/2,

Бизнес-центр «Империя Тауэр», этаж 31, блок 4.

Тел.: (495) 969 20 51, факс: (495) 969 20 53.



1. Предохранитель иглы.
2. Поршень.
3. Держатель.
4. Защитный корпус.

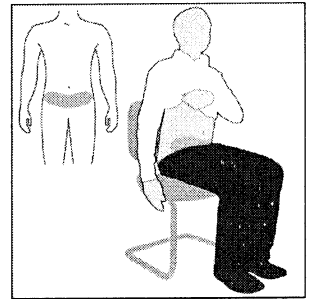


Техника подкожного введения

1. Следует принять положение «сидя» или «лежа».

Выберите место в нижней части живота, как минимум 5 см ниже пупка (рисунок 1).

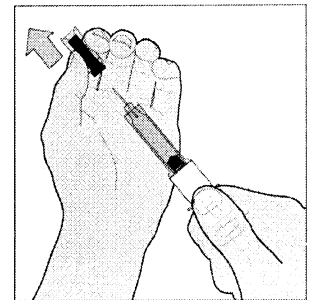
Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки поочередно (это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции). Допускается введение в бедро.



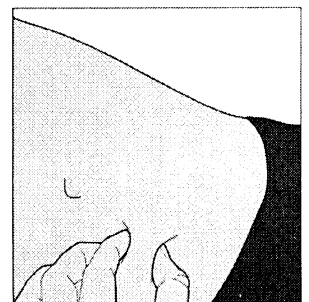
2. Снимите защитный колпачок, сначала прокрутив, а затем потянув его по прямой линии от тела шприца.

Примечания: не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта открытой иглы с любыми поверхностями.

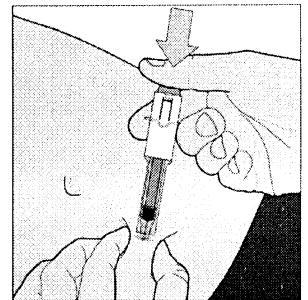
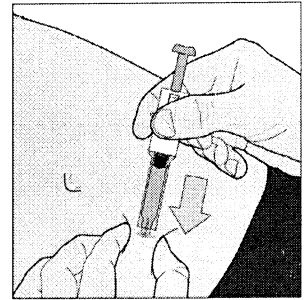
Допускается появление пузырьков воздуха, не следует удалять их из шприца перед инъекцией.



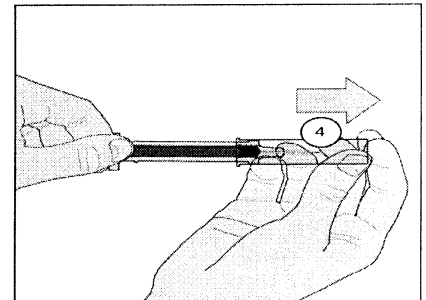
СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Присоединение Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь



3. Держите шприц крепко. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в защемленную складку кожи, которую необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения раствора. Затем аккуратно удаляют иглу. Не следует растирать место введения препарата после инъекции.



4. После выполнения инъекции на использованный шприц устанавливается система защиты: удерживая использованный шприц в одной руке за защитный корпус, другой рукой тянут за держатель для высвобождения защелки и сдвигания корпуса для защиты иглы до слышимого щелчка, обозначающего фиксацию защитного корпуса.



После этого шприц может быть подвергнут утилизации в соответствии с обычной процедурой удаления медицинских отходов.

