

**Листок-вкладыш – информация для пациента****Фрагмин, 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения****Фрагмин, 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения**

Действующее вещество: далтепарин натрия

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

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

**Содержание листка-вкладыша**

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

**1. Что из себя представляет препарат Фрагмин, и для чего его применяют**

Препарат Фрагмин принадлежит к группе антикоагулянтов (препараты, замедляющие образование тромбов). Препарат Фрагмин содержит действующее вещество далтепарин натрия.

Далтепарин натрия – низкомолекулярный гепарин, полученный из слизистой оболочки кишечника свиньи.

**Показания к применению**

Препарат Фрагмин применяется у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;
- 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 электрокардиограмме (ЭКГ);

- длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями.

### **Способ действия препарата Фрагмин**

Далтепарин натрия препятствует образованию тромбов (сгустков крови) за счет подавления действия факторов свертывания крови.

#### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлена. При применении далтепарина у детей необходим мониторинг уровня анти-Ха.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к лечащему врачу.

## **2. О чем следует знать перед применением препарата Фрагмин**

### **Противопоказания**

#### **Не применяйте препарат Фрагмин:**

- если у Вас аллергия на далтепарин натрия, другие низкомолекулярные гепарины или на гепарин натрия или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас установленная гепарин-индуцированная иммунная тромбоцитопения (снижение числа тромбоцитов, которые отвечают за образование тромба) в прошлом или подозрение на ее наличие;
- в случае кровотечения (клинически значимое, например, из органов желудочно-кишечного тракта на фоне язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, внутричерепные кровоизлияния);
- если у Вас выраженные нарушения системы свертывания крови;
- если у Вас острый или подострый инфекционный эндокардит;
- если Вы недавно перенесли травмы или оперативные вмешательства на центральной нервной системе, органах зрения и/или слуха.

Во время терапии препаратом Фрагмин в лечебных дозах (например, для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)) нельзя использовать местную и/или регионарную анестезию при плановых хирургических вмешательствах.

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

Перед применением препарата Фрагмин проконсультируйтесь с лечащим врачом.

#### С осторожностью

- ранний послеоперационный период
- тромбоцитопения

• нарушения функций тромбоцитов

- тяжелая печеночная или почечная недостаточность
- неконтролируемая артериальная гипертензия
- гипертоническая или диабетическая ретинопатия

**Препарат Фрагмин нельзя вводить внутримышечно!**

В связи с риском гематомы следует избегать внутримышечного введения других лекарственных препаратов, если доза далтепарина натрия за 24 часа превышает 5000 МЕ.

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 нестероидные противовоспалительные препараты (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 ногах, дисфункции кишечника или мочевого пузыря).

Отсутствуют клинические данные о применении препарата Фрагмин 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 препаратом Фрагмин, а затем регулярно в течение всего периода лечения. Особого внимания требуют пациенты, у которых при лечении препаратом Фрагмин отмечается быстрое развитие тромбоцитопении, или же тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее 100 000/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 препаратом Фрагмин следует прекратить.

Препарат Фрагмин 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 Фрагмин.

Для оценки противосвертывающей активности препарата Фрагмин 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 препарата Фрагмин с целью увеличения АЧТВ может привести к возникновению кровотечения.

В проведении мониторинга противосвертывающей активности препарата Фрагмин 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 приеме 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 препарата Фрагмин следует производить в период, когда достигается максимальная концентрация препарата в плазме крови (через 3 — 4 часа после подкожной инъекции).

Препарат Фрагмин, 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 препарата Фрагмин, 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 препарата Фрагмин, 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 5000 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 Фрагмин для профилактики тромбоза искусственных клапанов сердца невозможно, поэтому применять препарат Фрагмин с такой целью не рекомендуется.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени необходимо снижение дозы препарата Фрагмин, а также регулярное мониторинговое определение анти-Ха-активности.

У пациентов, получающих далтепарин и находящихся на хроническом гемодиализе, коррекция дозы и, как следствие, контроль уровней анти-Ха в крови требуется реже. У пациентов, проходящих сеанс гемодиализа в экстренном порядке, реакция может быть более нестабильной, а терапевтический индекс более узким, и поэтому мониторинг уровней анти-Ха у них должен быть более тщательным.

Нет необходимости отменять препарат Фрагмин 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 Фрагмин в терапевтических дозах. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг.

Высокие дозы препарата Фрагмин (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 Фрагмин 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.

#### Взаимозаменяемость с другими антикоагулянтами

Биологическую активность различных низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина или синтетических полисахаридов невозможно определить с помощью теста с простым сравнением доз различных препаратов. В связи с тем, что разные низкомолекулярные гепарины имеют разные свойства, их дозы требуют коррекции. Поэтому важно руководствоваться общей характеристикой лекарственного препарата соответствующего препарата.

#### **Дети и подростки**

Не применяйте препарат у детей до 18 лет вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (безопасность и эффективность применения препарата Фрагмин у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

#### **Другие препараты и препарат Фрагмин**

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты.

Тромболитическая (разрушение тромба) терапия или некоторые лекарственные препараты, которые влияют на свертываемость крови, могут повысить риск кровотечений при использовании в комбинации с препаратом Фрагмин:

- аспирин (ацетилсалициловая кислота),
- ингибиторы агрегации тромбоцитов (используются для снижения агрегации тромбоцитов и уменьшения риска образования тромбов),
- тромболитические средства (используются для растворения тромбов),
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (препараты, используемые для лечения воспаления),

антагонисты витамина К (пероральные препараты снижения свертывания крови),

- декстран (используется в некоторых препаратах искусственной слезы).

Следует соблюдать особую осторожность при введении препарата Фрагмин пациентам с нарушениями функции почек в сочетании с НПВП. У пациентов с нестабильной стенокардией (нестабильной стенокардией или Q-необразующим инфарктом миокарда) следует применять только низкие дозы аспирина.

Нельзя исключить взаимодействие между препаратом Фрагмин и следующими веществами:

- нитроглицерином, вводимым внутривенно (используется для лечения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний),
- пенициллином (антибиотик) в высоких дозах,
- сульфинпиразоном (в числе других заболеваний используется для лечения подагры),
- пробенецидом (в числе других заболеваний используется для лечения подагры),
- этакриновой кислотой (диуретик, применяется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний или отеков),
- цитостатически активными ингредиентами (препараты, используемые в составе химиотерапии),
- хинином (преимущественно используется для лечения малярии),
- антигистаминными препаратами (противоаллергические препараты),
- сердечными гликозидами (препараты, обычно используемые для лечения заболеваний сердца),
- тетрациклином (антибиотик),
- табаком,
- аскорбиновой кислотой (витамин С).

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

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

#### **Беременность**

При применении у беременных женщин не было выявлено неблагоприятного влияния на течение беременности, а также на здоровье плода и новорожденного. При применении препарата Фрагмин во время беременности риск неблагоприятного влияния на плод оценивается как низкий.

Однако, поскольку возможность неблагоприятного влияния все же нельзя полностью исключить, препарат Фрагмин 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.

Сообщалось о неэффективности терапии у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, получающих в качестве антикоагулянтной терапии низкомолекулярный

Репарин в полной дозе. Достаточно полных исследований применения далтепарина у беременных женщин с искусственными клапанами сердца не проводилось.

#### Грудное вскармливание

Следует соблюдать осторожность при применении далтепарина натрия у кормящих матерей.

#### Фертильность

Имеющиеся в настоящий момент клинические данные демонстрируют отсутствие влияния препарата Фрагмин на фертильность.

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

Влияние препарата Фрагмин на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами систематически не оценивалось.

#### **Препарат Фрагмин содержит латекс (натуральный каучук) и натрий**

Защитный колпачок иглы предварительно заполненных шприцев препарата Фрагмин содержит латекс (натуральный каучук). Может вызывать тяжелые аллергические реакции.

Препарат Фрагмин 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, Фрагмин 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в шприце, то есть, по сути, не содержит натрия. Пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления натрия, а также родители детей, которые соблюдают такую диету и получают Фрагмин, должны быть проинформированы о том, что данный препарат практически не содержит натрия.

Данный лекарственный препарат можно дополнительно разводить растворами, содержащими натрий, при этом содержание натрия в этих растворах следует учитывать для расчета его общего количества, получаемого пациентом из всех источников.

### **3. Применение препарата Фрагмин**

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

#### **Рекомендуемая доза:**

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

Препарат Фрагмин вводится подкожно 1 – 2 раза в сутки.

- При введении 1 раз в сутки — 200 МЕ/кг массы тела подкожно.
- При введении 2 раза в сутки — по 100 МЕ/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки.

##### Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации

Препарат Фрагмин следует вводить в артериальную часть диализатора или внутривенно, выбрав режим дозирования из приведенных ниже.

*Пациенты с хронической почечной недостаточностью или пациенты без риска развития кровотечения*

Таким пациентам обычно требуется незначительная корректировка дозы, и потому у большинства пациентов нет необходимости осуществлять частый мониторинг уровня анти-Ха.

*При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации не более 4 часов*

Однократная струйная инъекция 5000 МЕ может быть введена внутривенно или в артериальную часть экстракорпоральной системы в начале процедуры. Альтернативно, внутривенно струйно от 30 до 40 МЕ/кг массы тела с последующим в/в капельным введением по 10 — 15 МЕ/кг/час.

Начальная доза 5000 МЕ для режима однократного струйного введения может корректироваться от сеанса к сеансу в зависимости от результатов предыдущего диализа; доза может быть увеличена или уменьшена с шагом 500 или 1000 МЕ анти-Ха до получения удовлетворительного результата.

*При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации более 4 часов*

Внутривенно струйно по 30 — 40 МЕ/кг массы тела с последующим внутривенным капельным введением по 10 — 15 МЕ/кг/час.

*Пациенты с острой почечной недостаточностью или пациенты с высоким риском развития кровотечения*

Внутривенное струйное введение 5 — 10 МЕ/кг массы тела с последующим внутривенным капельным введением по 4 — 5 МЕ/кг/час.

#### Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах

Препарат Фрагмин следует вводить подкожно.

*При проведении операций в общей хирургической практике*

- Пациенты с риском развития тромбоэмболических осложнений — подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем после операции — подкожно 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 тромбоэмболических осложнений (например, пациенты со злокачественными опухолями) — препарат Фрагмин 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 подкожно вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ подкожно каждый вечер после операции.

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

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

Препарат Фрагмин 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 подкожно вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ подкожно каждый вечер после операции.

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

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

Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима)

Препарат Фрагмин следует вводить подкожно по 5000 МЕ один раз в сутки обычно в течение 12 – 14 дней или дольше (у пациентов с продолжающимся ограничением подвижности).

Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ

Препарат Фрагмин вводят подкожно 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 препаратом Фрагмин в постоянной дозе вплоть до проведения реваскуляризации (чрескожные вмешательства или аортокоронарное шунтирование). Общая длительность терапии не должна превышать 45 дней.

Доза препарата Фрагмин 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 подкожно 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 подкожно каждые 12 часов.

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

- **1 месяц**  
200 МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки. Разовая дневная доза не должна превышать 18000 МЕ.
- **2 – 6 месяцев**  
Около 150 МЕ/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки, используя шприцы с фиксированной дозой (Таблица 1).

**Таблица 1. Определение дозы препарата Фрагмин в зависимости от массы тела для периода лечения 2 – 6 месяцев.**

Масса тела, кг	Доза препарата Фрагмин, МЕ
≤ 56	7500
57 – 68	10000
69 – 82	12500
83 – 98	15000
≥ 99	18000

*Тромбоцитопения* – в случае тромбоцитопении, развившейся на фоне проведения химиотерапии с количеством тромбоцитов < 50 000/мкл, применение препарата Фрагмин 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 (Таблица 2). При восстановлении количества тромбоцитов до уровня  $\geq 100\ 000/\text{мкл}$ , препарат следует применять в полной дозе.

**Таблица 2. Снижение дозы препарата Фрагмин при тромбоцитопении 50 000/мкл – 100 000/мкл.**

Масса тела, кг	Планируемая доза препарата Фрагмин, МЕ	Сниженная доза препарата Фрагмин, МЕ	Снижение дозы, %
$\leq 56$	7500	5000	33
57 – 68	10000	7500	25
69 – 82	12500	10000	20
83 – 98	15000	12500	17
$\geq 99$	18000	15000	17

В случае, если рекомендуемая дозировка препарата не доступна, рассчитывают необходимую дозу препарата, используя доступные дозировки (например, 2 дозы по 5000 МЕ эквивалентны 1 дозе 10000 МЕ).

#### Особые группы пациентов

*Пациенты с почечной недостаточностью* – в случае почечной недостаточности с концентрацией креатинина в сыворотке крови, превышающей в 3 раза верхнюю границу нормы, доза препарата Фрагмин 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 препарата Фрагмин 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 и подростков**

##### Применение у детей

Безопасность и эффективность применения далтепарина натрия у детей не установлены. 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.

## Путь и (или) способ введения

### Препарат Фрагмин нельзя вводить внутримышечно!

По всем показаниям препарат Фрагмин вводят подкожно за исключением предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе во время гемодиализа и гемофильтрации, когда он вводится внутривенно или в артериальную часть диализатора.

### Если Вы применили препарата Фрагмин больше, чем следовало

Если Вам случайно ввели или Вы использовали большее количество препарата Фрагмин, чем следовало, немедленно обратитесь к своему лечащему врачу.

### Если Вы забыли применить препарат Фрагмин

Не вводите двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

### Если Вы прекратили применение препарата Фрагмин

Всегда консультируйтесь с лечащим врачом, если Вы хотите прекратить лечение.

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

## 4. Возможные нежелательные реакции

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

### Серьезные нежелательные реакции

Если у Вас появятся любые из следующих серьезных нежелательных реакций, немедленно обратитесь за медицинской помощью (см. также раздел «**О чем следует знать перед применением препарата Фрагмин**»):

- Быстрое возникновение дискомфорта после введения лекарственного препарата или быстро развивается отек лица и горла (ангионевротический отек), который может привести к остановке дыхания (**анафилактическая реакция**). Частота возникновения неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно);
- Аллергическая реакция (**гиперчувствительность**). Нечасто (может возникать у от 1 до 100 человек из 1000), но она может оказаться чрезвычайно тяжелой и привести к анафилактической реакции и даже привести к смерти;
- Какое-либо значимое кровотечение (**кровотечение**). Существует риск кровотечения (часто). Риск зависит от дозы, и большинство случаев кровотечения имеют легкую или среднюю степень тяжести. Часто (может возникать не более чем у 1 человека из 10). Однако случаи очень тяжелого, иногда со смертельным исходом, кровотечения (кровоизлияния) наблюдались с тех пор, как препарат был выпущен на рынок. Кровотечение может возникнуть где угодно, в том числе внутри черепа или в брюшной полости (в животе):
  - если у Вас мозговое кровотечение (**внутричерепное кровоизлияние**). Частота возникновения неизвестна (на основании имеющихся данных

оценить невозможно);

- если у вас кровотечение в задней части брюшной полости (**кровоизлияние в забрюшинное пространство**). Частота возникновения неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно);
- Если у Вас наблюдается снижение уровня тромбоцитов в крови, связанное с аллергией (**иммунная тромбоцитопения**, вызванная введением гепарина (II типа, с тромботическими осложнениями или без них). Частота возникновения неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

### **Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Фрагмин:**

#### **Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10:**

- Тромбоцитопения (снижение числа тромбоцитов) легкой степени (I типа), обычно обратимая в ходе лечения;
- Временное повышение активности «печеночных» трансаминаз (временное увеличение показателей функции печени, которое в большинстве случаев возвращается к норме после прекращения лечения и не является клинически значимым);
- Подкожная гематома (кровотечение в месте инъекции) в месте инъекции;
- Боль в месте инъекции.

#### **Редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 1000:**

- Некроз (отмирание участков кожи) кожи;
- Временная алопеция (временное выпадение волос).

#### **Неизвестно – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно:**

- Тромбоз протезированных клапанов сердца (когда на искусственном клапане сердца образуется тромб);
- Кожная сыпь;
- Спинальная или эпидуральная гематома (скопление крови вокруг спинного мозга) (см. раздел 2).

### **Дополнительные нежелательные реакции у детей и подростков**

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.

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом, работником аптеки или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности

## Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

## Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

## **5. Хранение препарата Фрагмин**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке, блистере и этикетке шприца после «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию, водопровод или с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

### **Препарат Фрагмин содержит**

Действующим веществом является далтепарин натрия.

Каждый шприц содержит 2500 МЕ (анти-Ха) или 5000 МЕ (анти-Ха) в 0,2 мл раствора для внутривенного и подкожного введения, соответственно.

Прочими вспомогательными веществами являются:

Фрагмин, 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения:

Вода для инъекций, натрия хлорид, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для коррекции pH).

Фрагмин, 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения:

Вода для инъекций, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для коррекции pH).

Препарат Фрагмин содержит натрий и натуральный каучук (см. раздел 2).

### **Внешний вид препарата Фрагмин и содержимое упаковки**

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Препарат представляет собой прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

По 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл или 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл помещают в шприц из стекла типа I (ЕФ) с иглой из нержавеющей стали и защитным колпачком.

По 5 шприцев в блистере; по 2 блистера помещают в картонную пачку с листком-вкладышем.

Или

По 5 шприцев в блистере; по 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

### **Держатель регистрационного удостоверения**

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

### **Производитель**

Пфайзер Мэнюфэжчуринг Бельгия НВ

Рийксвег 12, 2870 Пюрс-Синт-Амандс, Бельгия

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

#### Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

#### Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

### **Листок-вкладыш пересмотрен**

### **Прочие источники информации**

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза  
(<https://eec.eaeunion.org>).

-----  
(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

#### Приготовление раствора для инфузии

Вводят содержимое шприца в инфузионный пакет. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора.

Рекомендации по режиму дозирования и способу применения описаны в разделе 3 данного листка-вкладыша.

#### Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

#### Совместимость с растворами для внутривенного введения

Препарат Фрагмин совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида (9 мг/мл) и раствором декстрозы (50 мг/мл).

#### Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых выше.

#### Передозировка

##### *Симптомы*

Чрезмерная доза препарата Фрагмин 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.

##### *Лечение*

Антикоагулянтный эффект препарата Фрагмин можно устранить введением протамина сульфата. Однако протамин 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).