

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФРАКСИПАРИН®
(FRAXIPARINE™)

Склад:

діюча речовина: надропарин кальцію;

1 мл розчину містить 9500 МО анти-Ха надропарину кальцію;

1 попередньо заповнений шприц (0,3 мл) містить 2850 МО анти-Ха надропарину кальцію;

1 попередньо заповнений шприц (0,4 мл) містить 3800 МО анти-Ха надропарину кальцію;

допоміжні речовини: розчин кальцію гідроксиду (або кислота хлористоводнева розведена), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцюючий, безбарвний або світло-жовтого кольору розчин, що практично не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТХ B01A B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Надропарин – низькомолекулярний гепарин, розроблений шляхом деполімеризації стандартного гепарину. Являє собою глікозаміноглікан із середньою молекулярною масою 4300 дальтон. Надропарин виявляє високий рівень зв'язування з білком плазми антитромбіном III. Така спорідненість зумовлює прискорену інгібіцію Ха-фактора, що є головним внеском у високу антитромботичну активність надропарину. Іншими механізмами антитромботичної активності надропарину є стимуляція інгібітору шляху тканинного фактора, активація фібринолізу шляхом прямого вивільнення активатора тканинного плазміногена з клітин ендотелію, модифікація гемореологічних параметрів (зменшення в'язкості крові та збільшення текучості мембран тромбоцитів і гранулоцитів). Надропарин має високий рівень співвідношення між анти-Ха- і анти-ІІа-активністю. Він чинить негайну і пролонговану антитромботичну дію. Порівняно з нефракціонованим гепарином надропарин меншою мірою впливає на функцію та агрегацію тромбоцитів і дуже мало впливає на первинний гемостаз.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості визначаються виміром анти-Ха-факторної активності плазми крові.

Біодоступність

Після підшкірного введення пік анти-Ха-активності (C_{max}) досягається через 3-5 годин (T_{max}).

Біодоступність майже повна (близько 88 %).

Після внутрішньовенного введення пік анти-Ха-активності (C_{max}) досягається менш ніж за 10 хвилин з періодом напіввиведення 2 години.

Виведення

Після підшкірного введення період напіввиведення становить приблизно 3,5 години. Однак анти-Ха-активність зберігається протягом щонайменше 18 годин після ін'єкції надропарину у дозі 1900 анти-Ха МО.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Оскільки фізіологічна функція нирок з віком знижується, виведення препарату сповільнюється. Слід зважувати на можливість розвитку ниркової недостатності у цієї групи пацієнтів і відповідно корегувати дозу препарату.

Ниркова недостатність

За даними клінічних досліджень із вивчення фармакокінетичних параметрів надропарину, при його внутрішньовенному введенні пацієнтам із різним ступенем ниркової недостатності була продемонстрована кореляція між кліренсом надропарину і кліренсом креатиніну. У пацієнтів із помірною нирковою

недостатністю (кліренс креатиніну 36-43 мл/хв) середня площа під кривою «концентрація/час» (AUC) і період напіввиведення збільшувались на 52 % і 39 % відповідно порівняно з такими у здорових добровольців. У цих пацієнтів середній плазмовий кліренс надропарину зменшувався до 63 % норми. Спостерігалася широка індивідуальна варіабельність. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-20 мл/хв) AUC і період напіввиведення збільшувались на 95 % і 112 % відповідно порівняно з такими у здорових добровольців. Плазмовий кліренс у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю зменшувався до 50 % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 3-6 мл/хв), які перебували на гемодіалізі, середні AUC та період напіввиведення збільшувались на 62 % та 65 % відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. Плазмовий кліренс у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які перебували на гемодіалізі, зменшувався до 67 % такого у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень при загальних або ортопедичних хірургічних втручаннях у пацієнтів із високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Лікування тромбозу глибоких вен.

Профілактика згортання крові при гемодіалізі.

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до надропарину кальцію або до будь-якого іншого компонента препарату, або гепарину, або інших низькомолекулярних гепаринів.

Тромбоцитопенія, пов'язана із застосуванням надропарину, в анамнезі.

Ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотеч, пов'язаних із порушенням гемостазу, за винятком ДВС-синдрому, не спричиненого гепарином.

Органічні ураження зі схильністю до кровоточивості (наприклад гостра виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки).

Геморагічні цереброваскулярні травми.

Гострий інфекційний ендокардит.

Діабетична або геморагічна ретинопатія.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) при лікуванні тромбоемболічних ускладнень.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) при лікуванні нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ.

Вагітність, годування груддю.

Дитячий вік (до 18 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Надропарин слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, системні глюкокортикостероїди і декстриани. Якщо для лікування пацієнтів, які застосовують надропарин, слід призначити пероральні антикоагулянти, лікування надропарином потрібно продовжити до стабілізації на цільовому рівні міжнародного нормалізаційного відношення (INR).

Особливості застосування.

Гепариніндукована тромбоцитопенія

Оскільки існує ризик появи гепариніндукованої тромбоцитопенії, під час усього курсу лікування Фраксипарином слід контролювати кількість тромбоцитів.

Повідомлялося про поодинокі випадки тромбоцитопенії, інколи тяжкої, що може супроводжуватися артеріальним або венозним тромбозом, що дуже важливо враховувати у таких ситуаціях: при тромбоцитопенії, при будь-якому значному зменшенні кількості тромбоцитів (від 30 % до 50 % порівняно з початковим рівнем), при негативній динаміці тромбозу, з приводу якого призначено лікування, при появі

тромбозу під час лікування, при синдромі десимінованого внутрішньосудинного згортання. У разі появи цих явищ лікування Фраксипарином слід припинити.

Вищезазначені ефекти мають імуноалергічну природу, і якщо лікування застосовується вперше, виникають між 5-м і 21-м днем лікування, але можуть виникнути значно раніше при наявності у пацієнта в анамнезі гепариніндукованої тромбоцитопенії.

Пацієнтам з тромбоцитопенією, що виникла при лікуванні гепарином (як стандартним, так і низькомолекулярним), в анамнезі лікування Фраксипарином у разі необхідності призначати можна. У такому випадку необхідне ретельне клінічне спостереження та визначення кількості тромбоцитів кожного дня. У разі появи тромбоцитопенії лікування Фраксипарином слід припинити негайно.

У разі появи тромбоцитопенії при лікуванні гепарином (як стандартним, так і низькомолекулярним) слід розглянути можливість призначення антитромботичних препаратів іншого класу. Якщо такого препарату немає в наявності, можна призначити інший препарат групи низькомолекулярних гепаринів, якщо застосування гепарину є необхідним. У такому випадку кількість тромбоцитів слід перевіряти не менше 1 разу на день і лікування припиняти якомога раніше, якщо початкова тромбоцитопенія зберігається після заміни препарату.

In vitro тест на агрегацію тромбоцитів має обмежене значення для установлення діагнозу гепариніндукованої тромбоцитопенії.

Ситуації, при яких збільшується ризик кровотеч

Надропарин слід з обережністю застосовувати у ситуаціях, що асоціюються зі збільшеним ризиком виникнення кровотеч, таких як

- печінкова недостатність;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- виразка шлунка або дванадцятипалої кишки чи інші органічні ураження, що можуть призводити до кровотеч;
- хоріоретинальні судинні захворювання;
- період після операцій на головному і спинному мозку, на очах.

Ниркова недостатність

Відомо, що надропарин виводиться головним чином нирками, що призводить до підвищення концентрації надропарину у пацієнтів із нирковою недостатністю. У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшений ризик виникнення кровотеч, і лікувати їх потрібно з обережністю.

Рішення про можливість зменшення дози для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв має базуватися на клінічній оцінці лікарем індивідуальних факторів ризику кожного пацієнта щодо виникнення кровотеч порівняно з ризиком виникнення тромбоемболії.

Пацієнти літнього віку

Рекомендується перед початком лікування перевірити функцію нирок.

Гіперкаліємія

Гепарин може пригнічувати адреналову секрецію альдостерону і спричиняти гіперкаліємію, особливо у пацієнтів з підвищеним рівнем калію у плазмі крові або з ризиком такого підвищення у плазмі крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, з метаболічним ацидозом або у пацієнтів, які приймають препарати, що можуть спричиняти гіперкаліємію (наприклад інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нестероїдні протизапальні засоби).

Ризик гіперкаліємії збільшується зі збільшенням тривалості лікування, але зазвичай гіперкаліємія має оборотний характер. У пацієнтів із факторами ризику слід контролювати рівень калію у плазмі крові.

Спинальна/епідуральна анестезія, спинномозкова люмбальна пункція і супутні лікарські засоби

Ризик виникнення спинальних/епідуральних гематом збільшується при застосуванні епідурального катетера або при супутньому застосуванні інших препаратів, що можуть впливати на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори агрегації тромбоцитів або інші антикоагулянти. Ризик також збільшується при травматичній або повторній епідуральній або спинномозковій пункції, тому рішення про комбіноване застосування нейроаксильної блокади та антикоагулянтів приймається після оцінки співвідношення користь/ризик у кожному такому індивідуальному випадку:

- у пацієнтів, які вже лікуються антикоагулянтними засобами, користь від застосування нейроаксильної блокади має бути ретельно збалансована з можливим ризиком;

– у пацієнтів, які готуються до планового хірургічного втручання з нейроаксіальною блокадою, користь від застосування антикоагулянтів має бути ретельно збалансована з можливим ризиком.

При проведенні спинномозкової люмбальної пункції, спінальної або епідуральної анестезії слід витримати інтервал 12 годин при застосуванні надропарину у профілактичних дозах та 24 години при застосуванні надропарину у лікувальних дозах між ін'єкцією надропарину і введенням або видаленням спінального /епідурального катетера або голки. Пацієнтам з нирковою недостатністю цей інтервал може бути подовжений.

Пацієнти повинні знаходитись під ретельним наглядом для виявлення симптомів неврологічних порушень. У разі їх появи необхідне негайне відповідне лікування.

Саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби та інгібітори агрегації тромбоцитів

Для профілактики або лікування венозних тромбоемболічних ускладнень і для профілактики згортання крові під час гемодіалізу супутнє застосування ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів агрегації тромбоцитів не рекомендується, оскільки вони можуть збільшувати ризик кровотечі. Якщо застосування такої комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд.

Під час клінічних досліджень з лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ надропарин застосовували у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 325 мг/добу.

Некроз шкіри

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки виникнення некрозу шкіри. Цьому передувала поява пурпури або інфільтрованих болісних еритематозних елементів з або без загальних симптомів. У таких випадках лікування слід негайно припинити.

Алергія на латекс

Захисний ковпачок на голці попередньо наповненого шприца містить гуму з натурального латексу, що може спричиняти алергічні реакції в осіб, чутливих до латексу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічних досліджень щодо впливу Фраксипарину на фертильність немає. Дослідження на тваринах не показали тератогенного або фетотоксичного ефекту Фраксипарину. Однак клінічні дані, що стосуються проникнення через плаценту надропарину у вагітних, обмежені. Тому застосування Фраксипарину у період вагітності не рекомендується, крім випадку, коли терапевтична користь переважає можливий ризик. Дані відносно екскреції надропарину у грудне молоко обмежені, тому застосування надропарину під час годування груддю не рекомендується.

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

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Слід звернути особливу увагу на специфічні дозові рекомендації щодо застосування кожного окремого препарату групи низькомолекулярних гепаринів, оскільки різні одиниці вимірювання (одиниці або міліграми) застосовуються для визначення доз цих препаратів, тому надропарин не можна застосовувати як заміну іншого низькомолекулярного гепарину під час курсу лікування.

Необхідні особлива обережність і дотримання конкретних інструкцій для застосування для кожної форми випуску надропарину.

Фраксипарин не призначений для внутрішньом'язового введення.

Необхідний контроль кількості тромбоцитів під час лікування надропарином.

Слід дотримуватись спеціальних рекомендацій стосовно часу введення надропарину у разі спінальної /епідуральної анестезії або люмбальної пункції (див. розділ «Особливості застосування»).

Техніка підшкірного введення. Рекомендується вводити підшкірну ін'єкцію Фраксипарину у передньобілатеральну стінку живота, поперемінно у праву та ліву. Щоб уникати втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Голку необхідно вводити перпендикулярно, а не під кутом, у затиснену складку шкіри, яку слід тримати між великим і вказівним пальцем до кінця введення розчину.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень

Загальні хірургічні втручання

Рекомендованою дозою Фраксипарину є 0,3 мл (2850 МО анти-Ха-факторної активності), яку вводять підшкірно за 2 години до хірургічного втручання. Подальші дози слід вводити 1 раз на добу протягом наступних днів.

Ортопедичні хірургічні втручання

Препарат вводять підшкірно у дозах, що залежать від маси тіла пацієнта (див. таблицю 1). Дози визначають з розрахунку 38 МО анти-Ха-факторної активності на 1 кг маси тіла пацієнта та з розрахунку 57 МО анти-Ха-факторної активності на 1 кг маси тіла пацієнта з четвертого післяопераційного дня. Початкову дозу слід вводити за 12 годин до операції, другу дозу – через 12 годин після операції. Наступні дози вводять 1 раз на добу протягом усього періоду ризику та до переведення хворого на амбулаторне лікування.

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта, кг	Доза Фраксипарину, що вводиться за 12 годин перед і після операції та потім 1 раз на добу до 3-го дня після операції		Доза Фраксипарину, що вводиться 1 раз на добу, починаючи з 4-го дня після операції	
	Об'єм введення, мл	Кількість МО анти-ХА-активності	Об'єм введення, мл	Кількість МО анти-ХА-активності
□ 51	0,2	1900	0,3	2850
51-70	0,3	2850	0,4	3800
> 70	0,4	3800	0,6	5700

Максимальна тривалість лікування при загальних хірургічних втручаннях становить 10 діб, окрім випадків підвищеного ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Якщо ризик появи тромбоемболічних ускладнень все ще досить високий після закінчення лікування рекомендованої тривалості, необхідно продовжити профілактичне лікування, зокрема прийомом пероральних антикоагулянтів. Проте слід брати до уваги, що клінічна користь довготривалого лікування низькомолекулярним гепарином або антагоністом вітаміну К наразі не вивчена.

Лікування тромбозу глибоких вен

Будь-яка підозра на тромбоз глибоких вен має бути підтверджена результатами відповідних аналізів.

Рекомендується застосовувати Фраксипарин підшкірно 2 рази на добу (кожні 12 годин). Доза розраховується згідно з масою тіла хворого, як наведено у таблиці 2, з розрахунку 0,01 мл (85 МО анти-Ха-факторної активності) на 1 кг маси тіла пацієнта.

Таблиця 2

Маса тіла пацієнта, кг	2 рази на добу при звичайній тривалості лікування 10 діб	
	Об'єм введення, мл	Кількість МО анти-ХА-активності
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

Дозування для пацієнтів, маса тіла яких більше 100 кг або менше 40 кг, не досліджувалося. У пацієнтів з масою тіла понад 100 кг ефективність лікування низькомолекулярним гепарином може бути знижена, у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг підвищується ризик кровотечі. Необхідний особливий клінічний нагляд.

Лікування Фраксипарином потрібно якнайшвидше замінити на прийом пероральних антикоагулянтів, якщо немає протипоказань. Тривалість лікування Фраксипарином не має перевищувати 10 днів, включно з періодом стабілізації при переході на антагоністи вітаміну К, за винятком випадків, коли виникають труднощі стабілізації. Лікування пероральними антикоагулянтами необхідно почати якнайшвидше.

Профілактика згортання крові при гемодіалізі

Дозу Фраксипарину добирають індивідуально, враховуючи також технічні умови проведення гемодіалізу. Фраксипарин застосовують зазвичай у вигляді одноразового болюсного інтраваскулярного введення в артеріальний шунт екстракорпорального контуру на початку кожного сеансу гемодіалізу. Початкова доза становить 65 МО анти-Ха-факторної активності на 1 кг маси тіла пацієнта. Для пацієнтів без підвищеного ризику виникнення кровотеч початкова доза розраховується згідно з масою тіла і є достатньою для сеансу гемодіалізу тривалістю до 4 годин (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Маса тіла пацієнта, кг	Введення в артеріальний шунт на початку діалізу	
	Об'єм введення, мл	Кількість МО анти-ХА-активності
< 51	0,3	2850
51-69	0,4	3800
> 70	0,6	5700

При підвищеному ризику виникнення кровотеч дозу слід зменшити наполовину.

Лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ

Рекомендується застосування надропарину підшкірно 2 рази на добу (кожні 12 годин) у комбінації з аспірином (рекомендоване дозування: 75-325 мг перорально після мінімальної початкової навантажувальної дози 160 мг). Зазвичай тривалість лікування – 6 діб до клінічної стабілізації.

Початкову дозу вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, наступні дози вводити підшкірно. Розрахунок дози базується на масі тіла пацієнта з розрахунку 86 МО анти-Ха-факторної активності на кг маси тіла пацієнта (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Маса тіла пацієнта, кг	Початкова внутрішньовенна доза	Наступна підшкірна доза (кожні 12 годин)	Кількість МО анти-ХА-активності
< 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

У разі необхідності проведення тромболітичного лікування, за відсутності клінічних даних про одночасний прийом надропарину та тромболітиків, рекомендовано перервати лікування надропарином та лікувати пацієнта за звичайною схемою.

Діти.

Фраксипарин не рекомендується для лікування дітей, оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату для визначення дозування для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Головною клінічною ознакою передозування при підшкірному або внутрішньовенному введенні є кровотеча. Кількість тромбоцитів та інші параметри згортання крові необхідно перевірити. Незначні кровотечі дуже рідко потребують специфічних заходів лікування. Як правило, достатнім буде зменшення дози або відтермінування введення чергової дози надропарину.

У тяжких випадках показано застосування протаміну сульфату. Він значною мірою нейтралізує антикоагулянтний ефект надропарину, але деяка анти-Ха-активність залишається. 0,6 мл протаміну сульфату нейтралізує приблизно 950 МО анти-Ха- факторної активності надропарину. При вирішенні питання про кількість протаміну сульфату, яку необхідно ввести, слід брати до уваги час, що пройшов після введення гепарину, оскільки може бути потрібне зменшення дози.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Кров і лімфатична система

Дуже часто: кровотечі різних локалізацій, що виникають частіше у пацієнтів із факторами ризику.

Рідко: тромбоцитопенія (включаючи гепариніндуковану тромбоцитопенію), тромбоцитоз.

Дуже рідко: еозинофілія, оборотна при припиненні лікування.

Імунна система

Дуже рідко: реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк і шкірні реакції), анафілактична реакція.

Метаболізм і розлади травлення

Дуже рідко: оборотна гіперкаліємія, пов'язана з гепариніндукованим пригніченням альдостерону, головним чином у пацієнтів із факторами ризику.

Гепатобіліарна система

Часто: підвищення рівня трансаміназ, зазвичай оборотне.

Репродуктивна система

Дуже рідко: пріапізм.

Шкіра та підшкірна тканина

Рідко: висипання, кропив'янка, еритема, свербіж.

Дуже рідко: некроз шкіри, головним чином у місці введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні порушення та зміни у місці введення

Дуже часто: невеликі гематоми у місці введення.

У деяких випадках можлива поява твердих вузликів, що не означають осумкування гепарину та зникають через кілька днів.

Часто: реакції у місці введення.

Рідко: кальциноз у місці введення.

Кальциноз частіше виникає у пацієнтів зі зміненим рівнем кальцію фосфату, наприклад, у разі хронічної ниркової недостатності.

Несумісність. Не змішувати з іншими препаратами.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не зберігати у холодильнику. Не заморожувати.

Упаковка. По 2 попередньо наповнених скляних шприци з автоматичною системою безпеки у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

Розчини для ін'єкцій у попередньо наповнених шприцах містять:

Об'єм, мл	Шприц	Надропарин кальцію, МО анти-Ха
0,3	Неградуйований	2850
0,4	Неградуйований	3800

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція/
Aspen Notre Dame de Bondeville France.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
1, рю де л'Аббає, 76960 Нотер Дам де Бондевіль, Франція/
1 rue de l'Abbaye, 76960 Notre Dame de Bondeville, France.