

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ФРАГМИН, 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл или 10000 МЕ (анти-Ха)/мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: далтепарин натрия

Раствор для инъекций содержит далтепарин натрия в концентрациях 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл или 10000 МЕ (анти-Ха)/мл.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.



Описание: прозрачный, бесцветный или желтоватый раствор

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

1. Профилактика тромбоэмболических осложнений:
 - в большей степени в пред-, пери- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах в абдоминальной хирургии, гинекологии, урологии (при доброкачественных и злокачественных новообразованиях) и в ортопедической хирургии;
 - во время гемодиализа.
2. Лечение тромбоэмболических осложнений: тромбоз глубоких вен.
3. Фрагмин показан также для лечения клинических проявлений венозной тромбоэмболии и для профилактики ее рецидива у пациентов со злокачественными новообразованиями.
4. Пациенты детского возраста:
лечение венозной тромбоэмболии с клиническими проявлениями у детей в возрасте 2 года и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

1. Профилактическое лечение

Подкожное введение.

* У пациентов с умеренным риском тромбоза:

- в день проведения хирургического вмешательства: 2 500 МЕ анти-Ха за 1–2 часа до хирургического вмешательства;
- в последующие дни: 2 500 МЕ анти-Ха один раз в сутки.

* У пациентов с дополнительным риском развития тромбоза (в частности, у пациентов с некоторыми формами злокачественных новообразований и при некоторых ортопедических хирургических вмешательствах, например, при полном эндопротезировании тазобедренного сустава).

1) Предоперационное применение:

- Либо вечером накануне хирургического вмешательства: 5 000 МЕ анти-Ха.
- Либо в день проведения хирургического вмешательства: 2 500 МЕ анти-Ха за 1–2 часа до хирургического вмешательства и затем через 12 часов.

2) Послеоперационное применение:

После хирургического вмешательства вводят 5 000 МЕ анти-Ха один раз в сутки либо 2500 МЕ анти-Ха два раза в сутки (утром и вечером). Профилактическое лечение следует продолжать в течение всего периода риска развития тромбоза (т.е. не менее 5 дней и до полной мобилизации пациента). После полного эндопротезирования тазобедренного сустава лечение можно продолжать в течение 5 недель после хирургического вмешательства даже после мобилизации пациента.

Гемодиализ

Далтепарин следует вводить в часть аппарата для гемодиализа с артериальной кровью или внутривенно.

У пациентов с высоким риском развития кровотечения

* Начальная доза: болюсная инъекция 5–10 МЕ/кг анти-Ха.

* Поддерживающая доза: инфузия 4–5 МЕ/кг/час анти-Ха.

Уровни анти-Ха в плазме крови должны находиться в пределах 0,2–0,4 МЕ/мл.

У пациентов с низким риском развития кровотечения или без риска развития кровотечения

* Начальная доза: болюсная инъекция 30–40 МЕ/кг анти-Ха.

* Поддерживающая доза: инфузия 10–15 МЕ/кг/час анти-Ха.

При кратковременном гемодиализе (≤ 4 часов) вместо описанных выше режимов дозирования можно использовать следующую схему

* Препарат можно вводить однократно путем болюсной инъекции внутривенно или в часть аппарата экстракорпоральной системы с артериальной кровью в начале процедуры. Рекомендуемая начальная доза составляет 5000 МЕ; в качестве альтернативы при наличии клинических показаний можно использовать более низкую начальную дозу. Начальная доза 5000 МЕ для режима однократного болюсного введения может быть откорректирована в зависимости от сеанса на основании результатов предыдущего сеанса гемодиализа; доза может быть увеличена или снижена с шагом по 500 или 1000 МЕ до получения удовлетворительного результата (см. *раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»*).

* В качестве альтернативы можно вводить препарат в виде внутривенной болюсной инъекции в дозе от 30 до 40 МЕ/кг общей массы тела, а затем в дозе от 10 до 15 МЕ/кг/ч в виде внутривенной инфузии.

* Для промывания гемодиализных трубок требуется 2 500 МЕ анти-Ха.



2. Лечение

При лечении острого тромбоза глубоких вен Фрагмин вводят один или два раза в сутки подкожно либо путем непрерывной внутривенной инфузии, предпочтительно с помощью инфузомата.

- Подкожное введение один раз в сутки

Подкожно вводят 200 МЕ/кг один раз в сутки. Разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ.

- Подкожное введение два раза в сутки

Подкожно вводят 100 МЕ/кг два раза в сутки каждые 12 часов; данный режим дозирования можно использовать у пациентов с повышенным риском кровотечения. Как правило, контролировать свертывающую способность крови нет необходимости, однако с этой целью можно определять активность анти-Ха в крови. Максимальный уровень действующего вещества в плазме крови достигается через 3–4 часа после подкожного введения; образцы крови для определения активности анти-Ха следует брать в это время. Рекомендованные уровни анти-Ха в плазме крови должны находиться в пределах 0,5–1 МЕ/мл. При необходимости исходный режим дозирования следует изменить.

- Непрерывная внутривенная инфузия

Рекомендуемая начальная доза составляет 100 МЕ/кг. Данная доза вводится в течение 12 часов.

Способ применения

Подкожно либо путем непрерывной внутривенной инфузии, предпочтительно с помощью инфузомата.

3. Лечение и профилактика венозной тромбозмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Месяц 1:

Фрагмин вводят в дозе 200 МЕ/кг общей массы тела подкожно один раз в сутки в течение первых 30 дней лечения. Суммарная суточная доза не должна превышать 18 000 МЕ.

Месяцы 2–6:

Фрагмин вводят в дозе примерно 150 МЕ/кг подкожно один раз в сутки, используя для этой цели шприцы с фиксированными дозами и рассчитывая дозу препарата на основании массы тела пациента согласно приведенной ниже таблице.

Доза препарата Фрагмин для подкожного введения на основании массы тела пациента	
Масса тела (кг)	Доза препарата Фрагмин (МЕ)
≤56	7 500
От 57 до 68	10 000
От 69 до 82	12 500
От 83 до 98	15 000
≥99	18 000

Снижение дозы препарата при тромбоцитопении вследствие химиотерапии:

3284 - 2018

Тромбоцитопения: В случае возникновения тромбоцитопении вследствие химиотерапии с количеством тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$ необходимо прекратить лечение препаратом Фрагмин до восстановления числа тромбоцитов до уровня более $50\,000/\text{мм}^3$.

При числе тромбоцитов от $50\,000$ до $100\,000/\text{мм}^3$ дозу препарата Фрагмин следует уменьшить на 17–33 % от первоначальной. В приведенной ниже таблице указана степень уменьшения дозы в зависимости от массы тела пациента. После восстановления числа тромбоцитов до уровня $\geq 100\,000/\text{мм}^3$ лечение препаратом Фрагмин следует возобновить в полной дозе.

Уменьшение дозы препарата Фрагмин при тромбоцитопении (количество тромбоцитов $50\,000$ – $100\,000/\text{мм}^3$)			
Масса тела (кг)	Планируемая доза препарата Фрагмин (МЕ)	Уменьшенная доза препарата Фрагмин (МЕ)	Среднее снижение дозы (%)
≤ 56	7 500	5 000	33
От 57 до 68	10 000	7 500	25
От 69 до 82	12 500	10 000	20
От 83 до 98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

Почечная недостаточность. При тяжелой почечной недостаточности (уровень креатинина более чем в 3 раза выше ВГН) дозу препарата Фрагмин следует скорректировать таким образом, чтобы уровень анти-Ха в крови составлял около 1 МЕ/мл и находился в пределах терапевтического диапазона ($0,5$ – $1,5$ МЕ/мл) при измерении через 4–6 часов после введения препарата. Если уровень анти-Ха ниже или выше границ терапевтического диапазона, то дозу препарата Фрагмин следует соответственно увеличить или уменьшить, используя для этой цели один предварительно наполненный шприц, и повторно измерить уровень анти-Ха после введения 3–4 новых доз. Такую коррекцию дозы следует повторять до достижения терапевтического уровня анти-Ха.

Сразу же можно начать пероральную антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К. Лечение препаратом Фрагмин продолжают до тех пор, пока уровни факторов протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX и X) не снизятся до терапевтических. Комбинированное лечение обычно необходимо проводить не менее 5 дней.

Способ применения

Подкожное введение.

Дети

Лечение венозной тромбоэмболии с клиническими проявлениями у детей в возрасте 1 месяца и старше

Для пациентов самой младшей возрастной группы рекомендуется применять препарат в концентрации 2500 МЕ/мл для точного дозирования препарата. Если требуется разведение препарата, оно должно выполняться медицинским работником (см. раздел 6.6 «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним»).

Лечение венозной тромбоэмболии с клиническими проявлениями у пациентов детского возраста



Рекомендуемые начальные дозы для детей в соответствии с возрастом представлены в таблице ниже.

Таблица 1. Начальные дозы для пациентов детского возраста с венозной тромбоэмболией с клиническими проявлениями	
Возрастная группа	Начальная доза
От 1 месяца до младше 2 лет	150 МЕ/кг два раза в сутки
От 2 лет до младше 8 лет	125 МЕ/кг два раза в сутки
От 8 лет до младше 18 лет	100 МЕ/кг два раза в сутки

Таблица 2. Таблица разведения препарата для пациентов детского возраста			
Возраст	Рекомендуемая концентрация для введения	Исходная концентрация*	
		10 000 МЕ/мл**	25 000 МЕ/мл**
От 1 месяца до 2 лет	2500 МЕ/мл	Объем (препарат) + 3 объема (разбавитель)	Объем (препарат) + 9 объемов (разбавитель)
От 2 лет до 8 лет	10 000 МЕ/мл	Разбавление не требуется	Объем (препарат) + 1,5 объема (разбавитель)
От 8 лет до 17 лет	10 000 МЕ/мл	Разбавление не требуется	Объем (препарат) + 1,5 объема (разбавитель)***
Окончательный объем для инъекции должен составлять от 0,15 до 1,0 мл; если он ниже или выше этого диапазона, следует приготовить менее или более концентрированный (соответственно) раствор для введения.			
* Извлеките подходящий объем не менее 1,0 мл исходного раствора и затем добавьте разбавитель (объем разбавителя выражается в виде кратной величины объема); введите правильный объем разведенного раствора. Детям с массой тела > 20 кг препарат концентрацией 12 500 МЕ/мл можно также вводить непосредственно без разведения.			
** Детям с массой тела > 50 кг раствор концентрацией 25 000 МЕ/мл можно также вводить непосредственно без разведения.			

Фрагмин совместим с растворами хлорида натрия (9 мг/мл) или глюкозы (50 мг/мл) для инфузий в стеклянных флаконах и пластмассовых контейнерах (см. раздел 6.6 «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним»).

Мониторинг уровней анти-Ха у детей

После начала применения препарата Фрагмин уровень анти-Ха следует изначально измерять после введения первой, второй или третьей дозы. Образцы крови для измерения уровня анти-Ха следует брать через 4 часа после введения препарата.

Дозы препарата следует корректировать с шагом по 25 МЕ/кг для достижения целевого уровня анти-Ха в диапазоне от 0,5 МЕ/мл до 1 МЕ/мл, при этом уровень анти-Ха следует измерять после каждого изменения дозы. Поддерживающую дозу следует подбирать в индивидуальном порядке на основании дозы, которая обеспечивает целевой уровень анти-Ха в образцах крови, взятых через 4 часа после введения препарата.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Мониторинг уровней анти-Ха следует продолжать до определения надлежащей поддерживающей дозы и выполнять периодически для поддержания целевого уровня анти-Ха. У детей самого младшего возраста первоначальный мониторинг уровня анти-Ха рекомендуется начинать после введения первой дозы препарата, после чего для коррекции дозы может потребоваться более частый мониторинг до достижения целевых уровней анти-Ха (см. разделы 5.1 «Фармакодинамические свойства» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

У пациентов со сниженной функцией почек или с ее физиологическими изменениями, например у младенцев, обязателен тщательный мониторинг уровней анти-Ха в крови.

При лечении препаратом Фрагмин, как и любыми другими антикоагулянтами, существует риск системного кровотечения. Применять высокие дозы препарата Фрагмин у пациентов, перенесших операцию незадолго до начала антикоагулянтной терапии, следует с осторожностью. После начала лечения пациентов необходимо постоянно наблюдать на предмет возникновения кровотечения. Это можно осуществлять путем регулярного клинического обследования, тщательного исследования раневого отделяемого и периодического определения уровней гемоглобина и анти-Ха.

Безопасность и эффективность далтепарина натрия для профилактики венозной тромбоэмболии у детей не установлены. Имеющиеся на данный момент данные по профилактике венозной тромбоэмболии представлены в разделе 5.1 «Фармакодинамические свойства», однако какие-либо рекомендации о режиме дозирования сделать невозможно.



Способ применения

Дети

Фрагмин вводят путем подкожной инъекции предпочтительно в подкожную ткань переднебоковых или заднебоковых отделов живота или в боковую часть бедра под углом от 45° до 90°.

Подробные инструкции по введению препарата Фрагмин представлены в разделе 3 листка-вкладыша.

4.3. Противопоказания

Фрагмин противопоказан при следующих заболеваниях и состояниях:

- гиперчувствительность к далтепарину натрия, к любому другому компоненту, входящему в состав препарата, или к любому другому низкомолекулярному гепарину, нефракционированному гепарину или продуктам свиного происхождения;
- подтвержденная или предполагаемая иммунная гепарин-индуцированная тромбоцитопения (тип II) в анамнезе;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- кровоизлияние в головной мозг или другое активное кровотечение;
- тяжелые коагулопатии;
- Острый или подострый септический эндокардит;
- травмы и оперативные вмешательства на центральной нервной системе, органах зрения и слуха;
- спинальная или эпидуральная анестезия или люмбальная пункция противопоказаны во время лечения высокими дозами далтепарина, например дозами, используемыми для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и

острой ишемической болезни сердца (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Фрагмин не следует вводить внутримышечно. В связи с риском гематомы следует избегать внутримышечного введения других лекарственных препаратов, если доза далтепарина натрия за 24 часа превышает 5 000 МЕ.

Риск развития кровотечения

Фрагмин следует с осторожностью применять у пациентов с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией и с известной гиперчувствительностью к препаратам гепарина и/или низкомолекулярным гепаринам. Также следует соблюдать осторожность при применении высоких доз далтепарина (например, доз, необходимых для лечения острого тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии и острой ишемической болезни сердца) у недавно прооперированных пациентов, а также у пациентов с другими состояниями с возможным повышенным риском развития кровотечения.

Если у пациента, страдающего острой ишемической болезнью (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q) наблюдается развитие инфаркта миокарда, может потребоваться тромболитическая терапия. Это не означает, что терапию далтепаринром следует прекратить, однако означает повышение риска кровотечений.

Эпидуральная и спинальная анестезия

При выполнении нейроаксиальной анестезии (эпидуральной или спинальной анестезии) или спинномозговой пункции на фоне применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов (включая пациентов с запланированным применением антикоагулянтов) увеличивается риск возникновения эпидуральной или спинальной гематомы, которая может стать причиной неврологических осложнений различной степени тяжести, включая длительный или стойкий паралич. Риск этих осложнений возрастает при использовании постоянных эпидуральных катетеров после хирургического вмешательства или в случае одновременного применения лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз, например, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов тромбоцитов или других антикоагулянтов. Риск также возрастает при травматичных или повторных эпидуральных или люмбальных пункциях. Пациентов следует часто наблюдать на предмет развития признаков и симптомов неврологических нарушений, когда антикоагулянтная терапия проводится совместно с эпидуральной/спинальной анестезией.

С целью уменьшения риска кровотечения при спинальной или эпидуральной анестезии на фоне применения препарата Фрагмин ставить или удалять катетер лучше в тот момент, когда антикоагулянтное действие препарата является наименее выраженным. Установку или удаление катетера следует отложить на 10-12 часов после введения последней дозы препарата Фрагмин, назначенной для профилактики тромбоза, в то время как у пациентов, получающих более высокие терапевтические дозы далтепарина (такие как 100 МЕ/кг – 120 МЕ/кг каждые 12 часов или 200 МЕ/кг один раз в сутки), минимальный интервал должен составлять 24 часа. Выполнение эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции во время лечения тромбоза глубоких вен антикоагулянтами противопоказано (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и раздел 4.3 «Противопоказания»).

После удаления катетера следующую дозу препарата Фрагмин следует вводить не ранее, чем через 4 часа.

При назначении пациенту антикоагулянта до эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции следует соблюдать исключительную осторожность и осуществлять тщательное и частое наблюдение с целью выявления признаков или симптомов поражения нервной системы, например, боли в спине, сенсорных или двигательных нарушений (онемение или слабость нижних конечностей) и нарушение функции кишечника или мочевого пузыря. Средний медицинский персонал должен уметь распознавать симптомы поражения нервной системы на раннем этапе. Пациентов следует проинформировать о необходимости сообщать врачу о появлении неврологических симптомов. При появлении признаков или симптомов возможной интраспинальной гематомы необходимо проведение неотложных диагностических и терапевтических процедур, включая декомпрессию спинного мозга.

Искусственные клапаны сердца

Соответствующих исследований по оценке безопасности и эффективности применения препарата Фрагмин в качестве профилактики тромбоза клапанов у пациентов с искусственными клапанами сердца не проводилось. Профилактические дозы препарата Фрагмин недостаточны для предотвращения тромбоза клапанов у пациентов с искусственными клапанами сердца. Применение препарата Фрагмин нельзя порекомендовать с этой целью.

Тромбоцитопения

В связи с риском возникновения тромбоцитопении рекомендуется определять число тромбоцитов до начала лечения далтепарином и регулярно в ходе лечения. Особая осторожность необходима у пациентов с быстро развивающейся тромбоцитопенией или тяжелой тромбоцитопенией ($< 100\,000/\text{мкл}$), ассоциированной с положительными или не известными результатами анализа по определению антител к тромбоцитам *in vitro* в присутствии далтепарина или других низкомолекулярных гепаринов и/или нефракционированных гепаринов.

При возникновении тромбоцитопении лечение следует прекратить (см. раздел 4.3 «Противопоказания»). Впоследствии лечение следует начинать фракционированным гепарином, который не вызывал агрегацию тромбоцитов пациента при исследовании агрегации *in vitro*. В дальнейшем число тромбоцитов следует определять не реже двух раз в неделю, особенно в течение первых трех недель.

Важно отметить, что гепарин-индуцированную тромбоцитопению типа II не следует путать с ранней послеоперационной тромбоцитопенией.

Мониторинг уровней анти-Ха

Мониторинг антикоагулянтного действия далтепарина, как правило, не требуется, но может рассматриваться в особых группах пациентов, например, у детей, у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов с очень низкой массой тела или патологическим ожирением, у беременных женщин или у пациентов с повышенным риском развития кровотечения или повторного тромбоза.

Время, необходимое для образования тромба, определяемое как АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) - это единственный показатель, который в умеренной степени удлиняется при лечении далтепарином, и который не следует использовать, поскольку он относительно не чувствителен к действию далтепарина. Поэтому увеличение

дозы с целью удлинения АЧТВ может привести к передозировке препарата и кровотечению. Для лабораторного мониторинга риска развития кровотечения рекомендуется использовать функциональные методы определения уровня анти-Ха.

Гиперкалиемия, почечная недостаточность

Гепарин может подавлять секрецию альдостерона надпочечниками и приводить к гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, повышенным уровнем калия в плазме крови или у пациентов, принимающих калийсберегающие препараты. Риск гиперкалиемии возрастает с увеличением длительности терапии, но, как правило, является обратимым. У пациентов группы риска перед началом терапии гепарином следует измерять уровень калия в плазме крови и регулярно контролировать его в дальнейшем, особенно если лечение длится более 7 дней.

У пациентов, находящихся на экстренном гемодиализе, фармакокинетика далтепарина может быть более нестабильной и их терапевтический индекс сужается. Необходимо осуществлять мониторинг уровней анти-Ха у данных пациентов.

Для длительного лечения острой ишемической болезни сердца, например, перед реваскуляризацией, следует оценить необходимость уменьшения дозы в случае сниженной функции почек (сывороточный уровень креатинина > 150 мкмоль/л).

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 различные свойства, их дозы требуют коррекции. Таким образом, использовать один антикоагулянтный препарат вместо другого следует с особой осторожностью и руководствуясь утвержденной инструкцией по применению каждого конкретного препарата.

Дети

Мониторинг уровней анти-Ха необходим в начале терапии и после любой коррекции дозы (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

Данные о применении препарата у детей с тромбозом мозговой вены и синуса твердой мозговой оболочки на фоне инфекции центральной нервной системы отсутствуют. До и во время терапии далтепаринном следует тщательно оценивать риск кровотечения.

Применение у лиц пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (особенно у пациентов в возрасте восьмидесяти лет и старше) при использовании терапевтических доз препарата риск кровотечения может быть повышен. Клиническое состояние таких пациентов следует тщательно контролировать.

Натрий

Фрагмин 2500 МЕ/0,2 мл, Фрагмин 5000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл, Фрагмин 10000 МЕ (анти-Ха)/1 мл содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одноразовый шприц и Фрагмин 10000 МЕ (анти-Ха)/1 мл содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на ампулу, то есть практически «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.

Этот препарат может быть далее разведен с использованием растворов, содержащих натрий (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 6.6 «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним») и это необходимо учитывать при оценке общего количества натрия из всех источников, которые поступают пациенту.

Аллергические реакции

Защитный колпачок иглы предварительно заполненных шприцов Фрагмин может содержать латекс (натуральный каучук), который может вызывать тяжелые аллергические реакции у людей с гиперчувствительностью к латексу (натуральному каучуку).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз, например, антитромбоцитарных препаратов, тромболитиков, ацетилсалициловой кислоты, НПВП, антагонистов рецепторов GP IIb/IIIa, антагонистов витамина К и декстрана может приводить к усилению антикоагулянтного действия далтепарина.

Поскольку НПВП и ацетилсалициловая кислота в обезболивающих / противовоспалительных дозах уменьшают выработку простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, и, тем самым, ухудшают почечный кровоток и выделительную функцию почек, одновременное применение далтепарина с НПВП или высокими дозами ацетилсалициловой кислоты у пациентов с почечной недостаточностью требует особой осторожности.

Однако, если не имеется индивидуальных противопоказаний, пациентам с острой ишемической болезнью сердца (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q) следует проводить терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Установлено, что гепарин взаимодействует с внутривенно вводимым нитроглицерином, пенициллином в высоких дозах, сульфинпиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками, хинином, антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, тетрациклиновыми антибиотиками, никотином при табакокурении и аскорбиновой кислотой. В связи с этим нельзя исключить взаимодействие этих веществ с далтепарин.

Дети

Исследования по взаимодействию препаратов проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Далтепарин не проникает через плаценту. Большое количество данных об исследованиях далтепарина с участием беременных женщин (более 1000 случаев) показали отсутствие развития врожденных аномалий, фето- или неонатальной токсичности. В случае клинической необходимости препарат Фрагмин можно применять во время беременности.

Имеется более 2000 опубликованных случаев (исследований, серии случаев и отчетов о случаях) применения далтепарина во время беременности. Отмечался более низкий уровень кровотечений и сниженный риск остеопоротических переломов по сравнению с



нефракционированным гепарином. Крупнейшее проспективное исследование «Эффективность Тромбопрофилактики как вмешательства в период беременности» включало 810 беременных женщин и оценивало специфичную схему назначения в период беременности с учетом стратификации рисков (низкий, высокий, очень высокий риск венозной тромбоэмболии) с ежедневной дозой далтепарина между 50 – 150 МЕ/кг массы тела (в единичных случаях с увеличением до максимальной – 200 МЕ/кг массы тела). Однако, имеется только ограниченное количество рандомизированных контролируемых клинических исследований применения низкомолекулярных гепаринов во время беременности.

Эксперименты на животных не выявили у далтепарина тератогенных или фетотоксических свойств (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»).

Эпидуральная анестезия во время родов у женщин, получающих антикоагулянты в высоких дозах, абсолютно противопоказана (см. раздел 4.3 «Противопоказания»). Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациенток с высоким риском развития кровотечения, таких как женщины в перинатальном периоде (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). У беременных женщин в течение последнего триместра беременности период полувыведения anti-Xa активности далтепарина составлял от 4 до 5 часов.

Сообщалось о случаях неудачной терапии у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, получающими полный курс антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином. Фрагмин недостаточно изучен для применения у беременных женщин с искусственными клапанами сердца (см. раздел 4.4. «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Кормление грудью

Небольшое количество далтепарина натрия проникает в грудное молоко. К настоящему моменту в исследованиях показано, что уровень анти-Xa в грудном молоке составляет 2–8 % от уровня в плазме крови (15 женщин с 3-го по 5-й дни лактации через 2–3 часа после подкожного введения далтепарина). Антикоагулянтное действие далтепарина на систему свертывания крови у новорожденного маловероятно.

Нельзя исключить риск для младенца, находящегося на грудном вскармливании. При принятии решения о том продолжать или прекращать грудное вскармливание, и продолжать или прекращать терапию препаратом Фрагмин, необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для новорожденного и пользу терапии препаратом Фрагмин для матери.

Фертильность

В соответствии с современными клиническими данными отсутствуют данные влияния далтепарина натрия на фертильность. Во время тестирования далтепарина натрия на животных не отмечали влияния на фертильность, спаривание или пери- и постнатальное развитие.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Фрагмин не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Около 3% пациентов, получавших профилактическое лечение препаратом Фрагмин, сообщали о развитии нежелательных реакций.

Зарегистрированные нежелательные реакции, вероятно связанные с применением далтепарина натрия, перечислены в приведенной ниже таблице по классам систем органов и категориям частоты встречаемости: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения легкой степени (I типа), обычно обратимая в ходе лечения
	Неизвестно*	Гепарин-индуцированная иммунная тромбоцитопения (тип II) с тромботическими осложнениями или без них
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
	Неизвестно*	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Неизвестно*	Сообщалось о случаях внутричерепных кровоизлияний, некоторые из которых приводили к летальному исходу
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	Неизвестно*	Сообщалось о случаях кровоизлияний в забрюшинное пространство, некоторые из которых приводили к летальному исходу
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Преходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Некроз кожи, временная алопеция
	Неизвестно*	Сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Подкожная гематома в месте инъекции Боль в месте инъекции
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Неизвестно*	Спинальная или эпидуральная гематома (см. разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)

* Невозможно оценить на основании имеющихся данных

Риск кровотечения зависит от дозы. В большинстве случаев кровотечения являются легкими и умеренными. Сообщалось о тяжелых кровотечениях, в некоторых случаях с летальным исходом.

Препараты гепарина способны вызвать гипоальдостеронизм, который может привести к увеличению уровня калия в плазме крови. В редких случаях может развиваться клинически значимая гиперкалиемия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью

и сахарным диабетом (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Длительное лечение гепарином ассоциировалось с риском остеопороза. Хотя при лечении далтепарином этого не наблюдалось, риск развития остеопороза нельзя исключить.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>



4.9. Передозировка

Антикоагулянтное действие далтепарина натрия можно ингибировать протамином (1 мг). Протамин нейтрализует удлинение времени свертывания крови, вызываемое введением 100 анти-Ха единиц далтепарина (активность анти-Ха уменьшается примерно на 25–50%). Протамин ингибирует первичный гемостаз, и использовать его следует только в экстренных случаях.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антикоагулянт прямого действия

Код АТХ – B01AB04

Механизм действия

Фрагмин — это противотромботический препарат, содержащее далтепарин натрия. Далтепарин натрия является низкомолекулярным гепарином, получаемым из слизистой оболочки кишечника свиней, который имеет среднюю молекулярную массу 6 000 дальтон (диапазон 5 600 – 6 400). Антитромботическое действие далтепарина натрия обусловлено его способностью усиливать ингибирующее действие антитромбина (АТ) в отношении фактора Ха и тромбина. Потенцирующий эффект далтепарина натрия в отношении ингибирования фактора Ха несколько выше, чем в отношении удлинения АЧТВ.

Фармакодинамические эффекты

Далтепарин натрия оказывает менее выраженное действие на активацию и адгезию тромбоцитов, чем гепарин, и, поэтому, незначительно влияет на первичный гемостаз. Тем не менее, считается, что некоторые противотромботические свойства далтепарина натрия обусловлены его действием на стенку кровеносных сосудов или на фибринолитическую систему.

Клиническая эффективность и безопасность

В крупном международном рандомизированном мультицентровом контролируемом исследовании PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial) сравнивали тромбопрофилактический эффект далтепарина в дозе 5 000 МЕ один раз в сутки по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) в дозе 5 000 МЕ два раза в сутки у 3 746 пациентов в критическом состоянии с терапевтической (76 %) или хирургической патологией, находящихся в отделении интенсивной терапии в течение не менее 3 дней. Первичной конечной точкой являлся тромбоз проксимальных глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) по результатам периодического компрессионного ультразвукового исследования. Около 90 % пациентам требовалась искусственная вентиляция легких. Лечение исследуемым препаратом допускалось в течение пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и максимально до 90 дней. Средняя продолжительность назначения препарата в исследовании в обеих группах составляла 7 дней (интерквартильный диапазон от 4 до 12). Подтверждение тромботических событий и кровотечений было проведено путем слепой оценки.

Не было выявлено достоверных различий в частоте развития тромбоза проксимальных глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) между двумя группами (5,1 % в группе далтепарина и 5,8 % в группе НФГ, соотношение рисков 0,92; 95% доверительный интервал от 0,68 до 1,23; $P=0,57$).

Отмечалось достоверное снижение риска вторичной конечной точки тромбоэмболия легочной артерии на 49 % в группе далтепарина (абсолютная разница 1,0 %; 95 % доверительный интервал от 0,30 до 0,88; $P=0,01$).

Отсутствовало достоверное различие между двумя группами в отношении частоты развития тяжелых кровотечений (соотношение рисков 1,00; 95 % доверительный интервал от 0,75 до 1,34; $P=0,98$) или госпитальной смертности (соотношение рисков 0,92; доверительный интервал от 0,80 до 1,05; $P=0,21$).

Исследование Parrot (A6301091): открытое исследование фазы IIIb у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 85 лет по оптимизации лечения для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе во время процедур гемодиализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 3. Демографические характеристики пациентов и дизайн исследования

Диагноз	Доза, способ и длительность применения далтепарина	Пациенты исследования
Пациенты с терминальной почечной недостаточностью, которым требовалось 3 или 4 сеанса гемодиализа (длительностью 4 часа или менее) в неделю без других известных рисков кровотечения	Разовая болюсная доза 5000 МЕ, которую вводили в часть аппарата для гемодиализа с артериальной кровью в начале процедуры. Эту дозу можно было увеличивать или уменьшать с шагом 500 МЕ или 1000 МЕ по решению исследователя. Критериями коррекции дозы были случаи свертывания крови степени тяжести 3 или 4, нетяжелого кровотечения во время гемодиализа или между сеансами гемодиализа, длительное время компрессии места доступа (> 10 минут) или другие клинические явления. Продолжительность исследования составляла не более 20 сеансов гемодиализа.	152 пациента были включены в исследование и получили лечение Пол: 106 мужчин, 46 женщин

Успешные сеансы гемодиализа (успешный сеанс гемодиализа определялся как сеанс, который был завершен согласно плану без необходимости его преждевременного прекращения по причине свертывания крови в гемодиализном контуре) составили 99,9 % (2774 из 2776 доступных для оценки сеансов гемодиализа; 50 сеансов гемодиализа были исключены из анализа, поскольку эффект далтепарина натрия было невозможно оценить), при этом 95 % доверительный интервал составил от 99,7 до 100,0 %. Ни один из сеансов гемодиализа не был прерван досрочно по причине явления, связанного с безопасностью, или кровотечения.

Среди пациентов, которые завершили по меньшей мере один сеанс гемодиализа, доза далтепарина была откорректирована у 79 (52,3 %) участников, и 72 (47,7 %) участника получили стандартную фиксированную дозу 5000 МЕ на сеанс гемодиализа во все сеансы гемодиализа.

Признаков биоаккумуляции уровней анти-Ха в сыворотке крови не наблюдалось. Только у 2 пациентов значение уровня анти-Ха до сеанса гемодиализа было выше порогового значения < 0,4 МЕ/мл на 10-м сеансе гемодиализа, но оно вернулось к нормальной величине на 20-м сеансе гемодиализа.

Дети

Лечение венозной тромбоэмболии с клиническими проявлениями у пациентов детского возраста

В открытом многоцентровом клиническом исследовании фазы 2 изучали 38 пациентов детского возраста с объективно подтвержденным острым тромбозом глубоких вен (ТГВ) и (или) тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (24 пациента мужского пола; 14 пациентов женского пола), разделенных на 5 возрастных когорт, со злокачественной опухолью (N = 26) и без нее (N = 12). Всего 26 пациентов завершили исследование и 12 пациентов завершили в нем участие досрочно (4 пациента по причине нежелательных

явлений, 3 пациента отзывали согласие на участие в исследовании и 5 пациентов прекратили участие в исследовании по другим причинам). Пациенты получали лечение далтепарином два раза в сутки до 3 месяцев, при этом начальные дозы определяли на основании возраста и массы тела и корректировали их с шагом 25 МЕ/кг. Эффективность лечения в отношении регресса, прогрессирования, разрешения или отсутствия изменений со стороны венозной тромбоэмболии, соответствующей определенным критериям, оценивалась с помощью методов визуализации при скрининге и при окончании исследования (ОИ).

На момент завершения исследования (N = 34) у 21 (61,8 %) пациента наблюдалось разрешение венозной тромбоэмболии, соответствующей определенным критериям; у 7 (20,6 %) пациентов наблюдался регресс, у 2 (5,9 %) пациентов изменения отсутствовали, прогрессирования не наблюдалось ни у одного из пациентов и у 4 (11,8 %) пациентов не были получены данные для выполнения этого анализа. Кроме того, у 1 (2,9 %) пациента произошел новый случай венозной тромбоэмболии во время исследования. Средние дозы далтепарина (МЕ/кг), которые требовались для достижения терапевтического уровня анти-Ха (от 0,5 до 1,0 МЕ/мл) во время 7-дневного периода коррекции дозы, представлены в таблице 4. Терапевтические уровни анти-Ха (от 0,5 до 1,0 МЕ/мл) были достигнуты в течение (в среднем) 2,6 дней. У пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (N = 38), были зарегистрированы следующие геморрагические явления: 1 (2,6 %) тяжелое кровотечение; 0 (0 %) клинически значимых нетяжелых кровотечений; 16 (42,1 %) нетяжелых кровотечений, при этом у 14 (36,8 %) пациентов не было кровотечений.

Таблица 4. Медианные поддерживающие дозы далтепарина (МЕ/кг) после коррекции дозы (с использованием шагов 25 МЕ/кг), при которых наблюдались терапевтические уровни анти-Ха (от 0,5 до 1,0 МЕ/мл), с распределением по возрастным когортам (N = 34)

Возрастная когорта	N	Медианная доза (МЕ/кг)
От 0 до 8 недель	0	НП
От ≥ 8 недель до младше 2 лет	2	208
От ≥ 2 лет до младше 8 лет	8	128
От ≥ 8 лет до младше 12 лет	7	125
От ≥ 12 лет до младше 19 лет	17	117

В проспективном многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании оценивалась длительность терапии тромбоза у 18 детей (в возрасте от 0 до 21 года), получавших антикоагулянтную терапию далтепарином 2 раза в сутки, и была определена доза далтепарина из расчета на килограмм массы тела, требуемая для достижения уровня анти-Ха 0,5–1,0 МЕ/мл через 4–6 часов после введения дозы по возрастным группам (предварительно определены как младенцы в возрасте < 12 месяцев, дети в возрасте от 1 года до < 13 лет и подростки в возрасте от 13 лет до < 21 года).

Результаты, полученные в этом исследовании, показали, что медианные (диапазон) терапевтические дозы по возрастным группам были следующими: младенцы (n = 3), 180 МЕ/кг (146–181 МЕ/кг); дети (n = 7), 125 МЕ/кг (101–175 МЕ/кг); подростки (n = 8), 100 МЕ/кг (91–163 МЕ/кг).

В ретроспективном анализе оценивались клинические и лабораторные исходы профилактического и терапевтического применения далтепарина у детей (от 0 до 18 лет) с

венозной тромбоэмболией в одном медицинском учреждении (клиника Мэйо) с 1 декабря 2000 г. по 31 декабря 2011 г.

Были проанализированы данные по лечению в общей сложности 166 пациентов, включая 116 пациентов, получивших дозы далтепарина с целью профилактики, и 50 пациентов, получивших препарат с терапевтической целью. Среди этих 50 пациентов, получавших препарат с терапевтической целью 1 или 2 раза в сутки, было 13 пациентов в возрасте младше 1 года и 21 пациент со злокачественной опухолью.

Результаты показали, что пациентам в возрасте младше 1 года требовались значительно более высокие дозы, определенные на основании массы тела, для достижения терапевтических уровней анти-Ха по сравнению с детьми (от 1 до 10 лет) или подростками (от > 10 до 18 лет) (средняя доза в единицах/кг/сутки: 396,6 по сравнению с 236,7 и 178,8 соответственно, $p < 0,0001$).

Из 50 детей, получавших лечение в этом ретроспективном исследовании, 17 были детьми в возрасте младше 2 лет (средний возраст 6 месяцев; 10 пациентов мужского пола из 17). Большинство младенцев (12 из 17) получали препарат 2 раза в сутки, при этом средняя начальная доза далтепарина составляла 151 МЕ/кг (диапазон от 85 до 174 МЕ/кг); 5 младенцев получали препарат только 1 раз в сутки в аналогичных дозах. 17 младенцев получали препарат в течение 1–3 месяцев (медиана: 2 месяца), и венозная тромбоэмболия разрешилась у 82 % из них; ни у одного из младенцев не возникли геморрагические осложнения или нежелательные реакции, связанные с далтепарином.

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов детского возраста

В проспективном исследовании (Nohe с соавт., 1999 г.) изучали эффективность и безопасность далтепарина, а также связь между его дозой и активностью анти-Ха в плазме крови при профилактике и лечении артериального и венозного тромбоза у 48 пациентов детского возраста (32 пациента мужского пола, 16 пациентов женского пола; от 31 недели гестации (недоношенные дети) до 18 лет). 8 детей с факторами риска тромбоза (ожирение, дефицит белка C, карцинома) получали далтепарин с профилактической целью в период иммобилизации и двое детей получали препарат для профилактики «высокого риска» после хирургического вмешательства на сердце (группа I). 36 детей получали далтепарин с терапевтической целью после явлений артериальной или венозной тромбоэмболии (группы II–IV). В группе терапии 8 из 36 детей (22 %) получали далтепарин для профилактики повторной окклюзии сосуда после успешной тромболитической терапии (группа II), 5 из 36 (14 %) пациентов получали далтепарин после неудавшейся менее эффективной тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена или урокиназой (группа III) и 23 из 36 (64%) пациентов получали далтепарин в качестве первичной антитромботической терапии по причине противопоказаний для тромболизиса (группа IV).

В этом исследовании 10 пациентам, получавшим далтепарин для тромбопрофилактики, требовалась поддерживающая доза 95 МЕ/кг $\pm$ 52 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки для достижения уровня анти-Ха от 0,2 до 0,4 МЕ/мл в течение периода длительностью от 3 до 6 месяцев. У этих 10 пациентов, получавших далтепарин для тромбопрофилактики, не возникло тромбоэмболических явлений.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев, измеряемая как анти-Ха активность, составляла $87 \pm 6\%$. Повышение дозы с 2500 до 10 000 МЕ приводило к общему повышению анти-Ха AUC, которое было пропорционально выше на 1/3.

Распределение

Объем распределения далтепарина, измеряемый анти-Ха активностью, находился в диапазоне от 40 до 60 мл/кг.

Биотрансформация

После внутривенного (в/в) введения далтепарина в дозах 40 МЕ/кг и 60 МЕ/кг средний период полувыведения из плазмы составлял $2,1 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,4$ часов, соответственно. Более длительный период полувыведения (от 3 до 5 часов) наблюдался при подкожной инъекции, это может быть связано с замедленной абсорбцией.

Элиминация

Далтепарин преимущественно выводится почками; однако, биологическая активность веществ, выводимых почками не очень выражена. В моче определяется менее 5% анти-Ха активности. Клиренс анти-Ха активности далтепарина из плазмы после однократного в/в введения препарата в виде болюса в дозе 30 и 120 МЕ/кг анти-Ха составил, в среднем, $24,6 \pm 5,4$ и $15,6 \pm 2,4$ мл/ч/кг, соответственно, а соответствующий средний период полувыведения – $1,47 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,3$ ч.

Гемодиализ

У больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, средний период полувыведения анти-Ха активности из плазмы после однократного в/в введения далтепарина в дозе 5 000 МЕ составил $5,7 \pm 2,0$ ч и был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Соответственно, у таких больных можно ожидать более выраженную кумуляцию препарата.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика далтепарина при подкожном введении 2 раза в сутки, определенная как активность анти-фактора Ха, была описана у 89 пациентов детского возраста со злокачественной опухолью или без нее из 2 клинических исследований и 1 обсервационного исследования. Фармакокинетика далтепарина была описана с помощью 1-комpartmentной модели с линейным всасыванием и выведением, и фармакокинетические показатели приведены в таблице 5. После поправки на массу тела клиренс (CL/F) снижался с увеличением возраста, тогда как объем распределения в равновесном состоянии (V_d/F) оставался схожим. Средний период полувыведения увеличивался с возрастом.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 5. Фармакокинетические показатели далтепарина у пациентов детского возраста

Показатель	От рождения до < 8 недель	От ≥ 8 недель до < 2 лет	От ≥ 2 лет до < 8 лет	От ≥ 8 лет до < 12 лет	От ≥ 12 лет до < 19 лет
Количество пациентов (N)	6	13	14	11	45
Медиана возраста (диапазон) (годы)	0,06 (0,04–0,14)	0,5 (0,2–1,91)	4,47 (2,01–7,6)	9,62 (8,01–10,5)	15,9 (12,0–19,5)
Полученное среднее значение (CO) CL/F (мл/ч/кг)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Полученное среднее значение (CO) V _d /F (мл/кг)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Полученное среднее значение (CO) t _{1/2} (ч)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL — клиренс; F — абсолютная биодоступность; CO — стандартное отклонение; t_{1/2} — период полувыведения; V_d — объем распределения.

5.3 Данные доклинической безопасности

Степень острой токсичности значительно ниже у далтепарина натрия по сравнению с гепарином. В рамках токсикологических исследований местное кровотечение в месте инъекции было единственной значимой реакцией, о которой регулярно сообщалось после подкожного введения высоких доз препарата. Частота и тяжесть данного явления были дозозависимыми. Отсутствовал кумулятивный эффект в отношении развития кровотечений в месте инъекции.

Геморрагические реакции приводили к дозозависимым изменениям антикоагулянтного эффекта, который оценивали с помощью измерения уровня АЧТВ и анти-Ха активности.

Остеопоротический эффект далтепарина натрия не превышает таковой эффект гепарина.

Результаты исследований не выявили органотоксичности, вне зависимости от метода введения препарата, дозы и длительности терапии. Не было выявлено мутагенного эффекта. Не наблюдали эмбриотоксического или тератогенного эффектов; не отмечали влияния на фертильность или на пери- или постнатальное развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

Натрия гидроксид (E524) или хлористоводородная кислота (E507) (для обеспечения необходимого pH)

Натрия хлорид (для дозировок 2500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл и 10000 МЕ (анти-Ха)/мл).

6.2. Несовместимость

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Препарат нельзя вводить внутримышечно.

Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, за исключением перечисленных в разделе 6.6 «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним».

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Фрагмин 10000 МЕ/1 мл в одноразовом шприце, Фрагмин 10000 МЕ/1 мл в ампулах, разведенные раствором хлорида натрия (9 мг/мл) или глюкозы (50 мг/мл) до концентрации 2500 МЕ/мл: химическая и физическая стабильность была показана в течение 24 часов (формы выпуска без бензилового спирта) при температуре 20 °С при хранении в полипропиленовом шприце или стеклянном флаконе.

С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод вскрытия флакона и разведения препарата предупреждает риск микробиологического загрязнения, препарат следует использовать немедленно. Если препарат не был использован немедленно, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.



6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для инъекций 10 000 МЕ (анти-Ха)/мл: по 1 мл препарата в ампуле бесцветного стекла типа I; по 10 ампул вместе с инструкцией по применению в картонной коробке; по 1 мл раствора для инъекций в одноразовом шприце бесцветного стекла с иглой из нержавеющей стали; по 5 шприцев в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Раствор для инъекций 2 500 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл: по 0,2 мл раствора для инъекций в одноразовом шприце бесцветного стекла с иглой из нержавеющей стали; по 5 шприцев в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Раствор для инъекций 5 000 МЕ (анти-Ха)/0,2 мл: по 0,2 мл раствора для инъекций в одноразовом шприце бесцветного стекла с иглой из нержавеющей стали; по 5 шприцев в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Если требуется разведение препарата Фрагмин до концентрации 2500 МЕ/мл, его можно развести раствором хлорида натрия (9 мг/мл) или глюкозы (50 мг/мл) для инфузий в стеклянных флаконах и пластмассовых контейнерах. См. таблицу для разведения в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения».

Раствор после разведения рекомендуется использовать незамедлительно (см. раздел 6.3 «Срок годности (срок хранения)»).

Неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Подробные инструкции по введению препарата Фрагмин представлены в разделе 3 листка-вкладыша.

6.7. Условия отпуска из аптек

Отпуск из аптек по рецепту врача.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк., США / Pfizer Inc., USA
66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001-2192

Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-3093800, факс 375-17-3093819

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фрагмин доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства - члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://www.rceth.by/>

Дата пересмотра инструкции 06.03.2024
SmPC BE v 18.0 10.07.2022