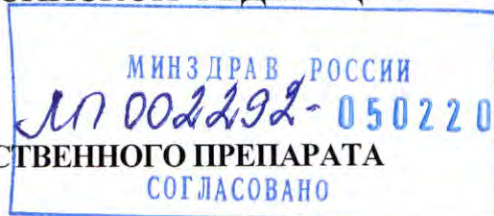


ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флюксум®



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Флюксум®

Международное непатентованное наименование: парнапарин натрия

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав на 1 шприц:

Активный ингредиент: парнапарин натрия 3200/4250/6400 анти-Ха МЕ

Вспомогательные вещества: вода для инъекций до 0,3/0,4/0,6 мл

Описание: Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия

Код АТХ: B01AB07.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флюксум® содержит действующее вещество парнапарин натрия, низкомолекулярный гликозаминогликан с молекулярной массой от 4000 до 6000 Да (средняя молекулярная масса около 5000 Да), который получают с использованием оригинального запатентованного процесса фрагментации и очистки гепарина.

Парнапарин натрия обладает антитромботическим действием. In vitro и in vivo он подавляет в значительной степени фактор Ха, оказывает небольшое влияние на фактор Па и на частичное активированное тромбопластиновое время (АЧТВ). Парнапарин характеризуется более выраженной активностью в отношении Ха фактора (анти-Ха) по сравнению к Па фактору (анти-Па). Отношение анти-Ха/анти-Па активности больше 4 (в сравнении с гепарином, для которого это соотношение равно 1). Это отношение можно рассматривать как терапевтический индекс или индекс безопасности. Парнапарин натрия не обладает проагрегантным тромбоцитарным действием.

Фармакокинетика

В среднем Флюксум® достигает своего максимального пика активности против фактора Ха через 3 часа после подкожного введения и имеет период полувыведения около 6 часов; активность анти-Ха сохраняется в крови в течение примерно 20 часов после однократной инъекции; эти характеристики делают возможным применение препарата один раз в день. Биодоступность парнапарина натрия, которую оценивают по анти-Ха активности, близка к

100 %. Площадь под кривой “концентрация - время” (AUC) имеет линейную зависимость от дозы. При подкожном пути введения фармакокинетический профиль анти-Ха активности более благоприятен по сравнению с профилем при внутривенном введении, поскольку характеризуется более плавной кривой с наличием меньшего числа пиков и более медленным снижением активности. Парнапарин натрия распределяется в печени и почках. В печени метаболизируется до неактивных соединений и выводится из организма почками.

Показания к применению

Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ)

- при общехирургических и ортопедических операциях
- у пациентов с высоким риском развития тромбоза глубоких вен.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбофлебита поверхностных вен и варикофлебита.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к парнапарину или другим компонентам препарата, к гепарину и продуктам из свинины.
- Проведение регионарной анестезии у пациентов, получающих Флюксум® с лечебной целью.
- Состояния или заболевания, осложненные кровотечением, а также с повышенным риском кровотечения или предрасположенностью к кровотечениям: нарушения гемостаза (за исключением коагулопатии потребления, не обусловленной гепарином), язвенная болезнь желудка и 12 –перстной кишки и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в период обострения, ангиодисплазии, хориоретинопатия, геморрагический инсульт.
- Тромбоцитопения, индуцированная парнапаринатом натрия, в том числе в анамнезе.
- Острый бактериальный эндокардит (за исключением эндокардита протеза).
- Церебральная аневризма.
- Тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия: артериальное давление (АД) $\geq 180/100$ мм.рт.ст.
- Тяжёлая черепно-мозговая травма в послеоперационном периоде.
- Тяжёлые заболевания почек и поджелудочной железы.
- Одновременное применение с антагонистами витамина К (после достижения

требуемого МНО), салицилатами и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антиагрегантными лекарственными средствами (клопидогрел, дипиридамол, и.т.д), сульфинпиразоном и сочетание высоких доз парнапарина натрия с тиклопидином.

- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: почечная и печёночная недостаточность, лёгкая и умеренная артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе или другие заболевания/состояния в анамнезе, которые могут осложниться кровотечением, гепарининдуцированная тромбоцитопения и тромбоцитопения, обусловленная другими низкомолекулярными гепаринами, в том числе в анамнезе, хориоретинопатия в анамнезе, заболевания головного и спинного мозга в послеоперационном периоде, одновременное применение с непрямыми антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами (ГКС), декстраном (для парентерального применения), сочетание низких доз парнапарина натрия с тиклопидином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Проведенные исследования на животных не показали тератогенного и эмбриотоксического действия парнапарина натрия. Убедительных данных о проникновении через плацентарный барьер и об экскреции в грудное молоко нет. Однако, поскольку полностью нельзя исключить риск токсического влияния парнапарина натрия на плод, то при беременности препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Подкожно.

Техника подкожного введения.

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к немедленному использованию. Не выталкивайте пузырьки воздуха из шприца перед инъекцией, чтобы избежать потери лекарства при использовании предварительно заполненных шприцев. Инъекцию предпочтительно делать, когда пациент лежит. Место инъекции должно чередоваться между левой и правой переднелатеральной или заднебоковой поверхностью брюшной стенки.

Флюксум[®] вводят в подкожную клетчатку живота, в толщу кожной складки. Игла

располагается перпендикулярно складке, между большим и указательным пальцами. Кожная складка удерживается до конца инъекции. Место инъекции необходимо менять.

Предварительно заполненные шприцы с системой безопасности.

Предварительно заполненные шприцы оснащены системой безопасности, предотвращающей случайные проколы иглой после инъекции. В конце введения защитный механизм автоматически активируется при закрытии иглы защитным рукавом. Система безопасности освобождает защитную гильзу только тогда, когда шприц опустошается при нажатии на поршень до упора.

Профилактика ТГВ

Профилактика ТГВ в общей хирургии

0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) за 2 часа до операции. Затем 1 раз /сут в течение не менее 7 дней. Тесты на свёртывание крови не являются необходимыми.

Профилактика ТГВ у пациентов при ортопедических операциях и у пациентов с повышенным риском ТГВ

0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) за 12 часов до и после операции, затем 1 раз/день в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней.

Лечение ТГВ, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбофлебита поверхностных вен и варикофлебита

Лечение ТГВ

0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза в день в течение не менее 7-10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1,2 мл (12800 анти-Ха МЕ) в течение 3-5 дней. После купирования острой фазы заболевания рекомендуется продолжить п/к введение препарата в дозе 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) в течение 10-20 дней.

После рекомендованного периода лечения препаратом Флюксум® следует начинать пероральную антикоагулянтную терапию, когда это необходимо (см. «Переход с препарата Флюксум® на пероральные антикоагулянты» в разделе «Особые указания»)

Лечение посттромбофлебитического синдрома и хронической венозной недостаточности

По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 30 дней.

Лечение острого тромбофлебита поверхностных вен и варикофлебита

По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 20 дней.

Побочное действие

По данным клинических исследований.

Нежелательные реакции были классифицированы по системно-органному классу и распределены по частоте возникновения в следующем порядке: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, иногда тяжёлая (см. раздел «Особые указания», ограниченные геморрагические явления, в основном связанные с уже существующими факторами риска, такими как органические заболевания с высоким риском развития кровотечений, или ятрогенные явления (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические или анафилактоидные реакции.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко – дерматит, эритема, кожный зуд, розовая сыпь, кожная сыпь и крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – гематома, кровотечение, раздражение, боль и дискомфорт в месте введения, *редко* – эритема (с бляшками), розовая сыпь, некроз в месте инъекции.

Лабораторные исследования: нечасто – повышение активности «печёночных» трансаминаз.

Травматизм, отравление и осложнения от процедуры: очень редко – спинальные или эпидуральные гематомы, связанные с профилактическим применением гепарина во время спинальной или эпидуральной анестезии, или поясничной пункции. Гематомы вызвали различные степени неврологических изменений, включая длительный или постоянный паралич (см. также раздел «Особые указания»).

По данным пострегистрационных наблюдений.

О нижеперечисленных нежелательных явлениях сообщалось во время пострегистрационного наблюдения. Частота этих явлений неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Кровеносная и лимфатическая система: анемия.

Нервная система: снижение уровня сознания

Сосудистая система: тромбоз глубоких вен, приливы жара

Органы дыхания, грудная клетка и средостение: диспноэ, носовое кровотечение, отёк

глотки, плевральное кровоизлияние

Желудочно-кишечный тракт: боль в животе, диарея, отёк губ, мелена, тошнота

Печень и желчевыводящая система: холестатический гепатит, желтуха

Кожа и подкожные ткани: макуло-папулёзная сыпь, генерализованный зуд

Костно-мышечная система и соединительные ткани: артралгия, миалгия

Репродуктивная система и молочные железы: метроррагия

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения

Передозировка

При случайной передозировке может развиваться кровотечение, которое не наблюдается при применении препарата в терапевтических дозах. Для нейтрализации действия препарата необходимо назначить протамина сульфат внутривенно из расчета 0,6 мл протамина сульфата на 0,1 мл препарата Флюксум®.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные комбинации, которые не рекомендуются:

Ацетилсалициловая кислота, другие салицилаты, НПВП: повышен риск кровотечения из-за антитромбоцитарного действия и повреждающего влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта этих препаратов.

Тиклопидин: повышен риск кровотечения из-за антитромбоцитарного действия.

Не рекомендуется совместное применение с высокими терапевтическими дозами парнапарина натрия. При применении вместе с низкими профилактическими дозами парнапарина натрия, необходимо тщательное клиническое наблюдение и контроль за показателями свёртывания.

Другие антиагрегантные лекарственные средства (например, клопидогрел, дитиридамом): повышен риск кровотечения.

Сульфинпиразон: повышен риск кровотечения.

Лекарственные комбинации, которые могут применяться с осторожностью:

Пероральные антикоагулянты: усиление антикоагуляционного действия. При замене парнапарина натрия пероральными антикоагулянтами необходимо тщательное наблюдение за пациентом. Чтобы оценить влияние этих препаратов на гемостаз, анализы крови следует брать перед назначением парнапарина натрия.

Системные ГКС: повышен риск кровотечения при приеме ГКС в высоких дозах более 10 дней из-за повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и прямого воздействия на стенку сосудов. Применение парнапарина натрия совместно с ГКС

необходимо обосновать и проводить эту терапию под наблюдением врача.

Декстран (для парентерального применения): повышен риск кровотечения из-за антитромбоцитарного действия. При совместном применении необходима коррекция дозы парнапарина натрия, чтобы снижение показателей свёртывания крови было не более, чем в 1,5 раза. Эффект парнапарина натрия снижается при совместном применении с аскорбиновой кислотой, антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, пенициллином (внутривенное введение), тетрациклином, производными фенотиазина.

Несовместимость

Флюксум[®] – кислый полисахарид, который образует нерастворимые комплексы с основаниями. По этой причине, раствор препарата Флюксум[®] несовместим с растворами витамина К, витаминов группы В, гидрокортизона, гиалуронидазы, кальция глюконата, четвертичных аммониевых оснований, хлорамфеникола, тетрациклина и аминогликозидов.

Особые указания

Флюксум[®] нельзя вводить внутримышечно.

Тромбоцитопения, индуцированная парнапарином

Известно, что Флюксум[®], как сам гепарин и другие низкомолекулярные гепарины, может вызвать тромбоцитопению. Гепарининдуцированная тромбоцитопения обычно развивается через 4-10 дней от начала лечения или раньше при повторных случаях. У 10-20 % пациентов встречается ранняя лёгкая тромбоцитопения (тромбоцитов >100000/мкл), которая может сохраниться или регрессировать при продолжении лечения. В результате образования антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор 4 в некоторых случаях может развиться более тяжёлая иммунная форма, гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа, с последующим тромбообразованием и тромбоэмболией в артерии головного мозга, лёгких, нижних конечностей и др. нередко с летальным исходом. У этих пациентов может развиться новый тромб, связанный с тромбоцитопенией, вызванный необратимой гепарин-индуцированной агрегацией тромбоцитов, так называемый синдром белого сгустка.

В период лечения препаратом Флюксум[®] пациентов необходимо тщательно наблюдать. Поэтому в случае тромбоцитопении или при появлении симптомов, связанных с новым событием тромбоза, или в случае ухудшения предыдущего случая тромбоза, введение низкомолекулярного гепарина следует прекратить. Альтернативная антикоагулянтная терапия должна быть предпринята после отмены гепарина. Следует избегать немедленного

использования пероральной антикоагулянтной терапии, поскольку наблюдались случаи обострения тромбоза.

При длительном лечении число тромбоцитов следует определять перед началом терапии препаратом Флюксум® и 2 раза в неделю в течение первого месяца, а затем мониторинг числа тромбоцитов может быть более редким. С особой осторожностью следует назначать Флюксум® пациентам, в анамнезе которых есть сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином или другим низкомолекулярным гепарином, подсчет числа тромбоцитов у них необходимо производить каждый день. Если тромбоцитопения возникает во время лечения гепарином, то альтернативным методом лечения может быть терапия низкомолекулярными гепаринами. При этом число тромбоцитов следует определять ежедневно и, если тромбоцитопения сохраняется, то низкомолекулярный гепарин нужно отменить как можно раньше. При тромбоцитопении менее 100000/мкл, при возникновении и прогрессировании тромбоза Флюксум® необходимо отменить и перевести больного на другую антикоагулянтную терапию. Переключение на терапию пероральными антикоагулянтами в этих случаях не рекомендуется, так как известно о прогрессировании тромбоза.

При подозрении на гепарининдуцированную тромбоцитопению тесты на агрегацию тромбоцитов *in vitro* не имеют большого диагностического значения, необходима консультация специалистов.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Проведение спинальной или эпидуральной анестезии, спинально-эпидуральной анальгезии или люмбальной пункции на фоне профилактического применения препарата Флюксум®, как и других низкомолекулярных гепаринов, может осложниться спинальной или эпидуральной гематомой с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск этих осложнений возрастает при использовании эпидуральных катетеров, при приеме сопутствующих НПВП, антиагрегантных лекарственных средств или антикоагулянтов, при травме или повторных спинальных пункциях, наличии исходных нарушений гемостаза или у пациентов пожилого возраста. При необходимости проведения анестезии/анальгезии подобного типа на фоне профилактического применения препарата Флюксум® следует тщательно проверять наличие указанных факторов риска перед этими вмешательствами.

Обычно спинальные катетеры устанавливают не ранее 8-12 часов после последнего введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина. Нельзя вводить Флюксум® за 2-4 часа до и после установления/удаления катетера. Инъекция должна быть задержана или отменена, если аспирируется кровь из спинального канала при проведении

спинальной или эпидуральной анестезии. Катетер следует удалить как можно позже после (через 8-12 часов) последнего профилактического введения препарата Флюксум®.

Следует уделять особое внимание пациентам, которые получали Флюксум® до или после эпидуральной или спинальной анестезии, проверяя наличие неврологических симптомов, таких как боль в пояснице, чувствительные и двигательные расстройства (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника или мочевого пузыря. Пациентов следует информировать о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении указанных симптомов. При подозрении на эпидуральную или спинальную гематому требуется немедленная диагностика и лечение, включая декомпрессию спинного мозга.

Невзаимозаменяемость парнапарина натрия с другими низкомолекулярными гепаринами и нефракционированным гепарином.

Парнапарин не может взаимозаменяться (единица на единицу) с нефракционированным гепарином, с другими низкомолекулярными гепаринами или с синтетическими полисахаридами. Каждый из этих препаратов различается по своему исходному сырью, процессу производства, физико-химическим, биологическим и клиническим свойствам, что приводит к различиям в биохимической идентичности, дозировке и, возможно, клинической эффективности и безопасности. Каждое из этих лекарств уникально и имеет свои инструкции по применению. При появлении некроза кожи лечение препаратом Флюксум® необходимо прервать.

Переход с Флюксум® на пероральные антикоагулянты

- Переход с Флюксум® на антагонисты витамина К (АВК).

Поскольку существует интервал, прежде чем АВК достигает максимального эффекта, лечение препаратом Флюксум® не должно прерываться до тех пор, пока не будет достигнуто требуемое МНО (международное нормализованное соотношение).

- Переход на прямые пероральные антикоагулянты (ППА):

Эти препараты не следует назначать одновременно с Флюксум®.

Лечение ППА следует начинать в конце рекомендованного периода лечения парнапаринном и точно в то время, когда было бы запланировано последующее введение парнапарина, если бы лечение парнапаринном было продолжено.

Нет опыта применения Флюксум® у пациентов с механическими протезными клапанами (в том числе у беременных).

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, приводя к

гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, ранее существовавшим метаболическим ацидозом, повышенным уровнем калия в плазме или принимающих калийсберегающие препараты. Риск гиперкалиемии, по-видимому, увеличивается с продолжительностью терапии, но обычно обратим. Уровень калия в плазме следует измерять у пациентов, находящихся в группе риска, до начала гепариновой терапии, а затем регулярно проводить мониторинг, особенно если лечение продлевается более чем на 7 дней.

Дети: применение Флюксум® у пациентов в возрасте до 18 лет включено в «Противопоказания», потому что эффективность и безопасность не были установлены.

Пожилые пациенты: пожилые пациенты (особенно старше восьмидесяти лет) могут подвергаться большему риску осложнений кровотечения, поэтому рекомендуется тщательный клинический мониторинг. Тем не менее, нет необходимости снижения рекомендованных доз Флюксум®, если почечная функция серьезно не нарушена.

Почечная недостаточность: как указано в подразделе «С осторожностью» раздела «Противопоказания», применение Флюксум® у пациентов с почечной недостаточностью должно проводиться с осторожностью, и это связано с увеличением воздействия лекарства, которое увеличивает риск кровотечения: поэтому рекомендуется тщательный клинический мониторинг. В случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатина <30 мл/мин) повышенный риск кровотечения также может наблюдаться при рекомендуемых дозах, так что у этих пациентов может потребоваться уменьшение дозы Флюксум® и рекомендуется мониторинг активности плазмы против Ха.

Нарушение функции печени: как сообщается в подразделе «С осторожностью» раздела «Противопоказания», применение Флюксум® также у пациентов с нарушениями функции печени должно проводиться с осторожностью, и это опять же из-за повышенного риска кровотечения: также при этом рекомендуется тщательный клинический мониторинг.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Флюксум® не оказывает влияние на способность управлять автотранспортом и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 3200 анти-Ха МЕ/0,3 мл, 4250 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6400 анти-Ха МЕ/0,6 мл. По 0,3, 0,4 или 0,6 мл препарата в шприц из нейтрального стекла

типа I (Евр. Ф), укомплектованный иглой в футляре; по 2 шприца в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель и первичная упаковка

Альфасигма С.п.А., Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия

Alfasigma S.p.A., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Альфасигма С.п.А., Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия

Alfasigma S.p.A., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy

или

ООО «Добролек»

115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 13А

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата принимаются по адресу:

ООО «Альфасигма Рус», Россия

125009 Москва, Тверская ул., д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел: +7 (495) 225-

3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

Представитель фирмы



Ляптева Б.Н.