

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ФРАГМІН[®] (FRAGMIN[®])

Склад:

діюча речовина: 0,2 мл (1 шприц) розчину для ін'єкцій містять далтепарину натрію 2 500 МО (анти-Ха) або 5 000 МО (анти-Ха);

1 мл (1 ампула) розчину для ін'єкцій містить далтепарину натрію 10 000 МО (анти-Ха);

допоміжні речовини: для дозувань 2500 МО (анти-Ха)/0,2 мл та 10 000 МО (анти-Ха)/мл: натрію хлорид, вода для ін'єкцій; для дозування 5000 МО (анти-Ха)/0,2 мл - вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину.

Код АТС В01А В04.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика тромбоутворення в перед- і післяопераційний період.
- Профілактика проксимального тромбозу глибоких вен у пацієнтів із захворюваннями, що вимагають постільного режиму, включаючи серед інших застійну серцеву недостатність (III або IV класу за класифікацією NYHA), гостру дихальну недостатність або гострі інфекції, за наявності провокуючого фактора ризику венозної тромбоемболії (такого як вік від 75 років, ожиріння, рак або венозна тромбоемболія (ВТЕ) в анамнезі).
- Лікування тромбозу глибоких вен, а також тривала профілактика рецидивуючих венозних тромбоемболічних процесів у хворих на рак.
- Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу під час гемодіалізу або гемофільтрації у пацієнтів з хронічною або гострою нирковою недостатністю.
- Лікування венозної тромбоемболії з клінічними проявами тромбозу глибоких вен (ТГВ), легеневої емболії або обох цих захворювань.
- Нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без зубця Q (нестабільний перебіг ішемічної хвороби серця), препарат застосовують одночасно з аспірином.

Протипоказання.

Гіперчутливість до препарату Фрагмін[®] або інших низькомолекулярних гепаринів і/або гепаринів, наприклад спричинена гепарином імунна тромбоцитопенія (II типу) в анамнезі (підтверджена або підозрювана); алергія на свинину; гостра гастродуоденальна виразка; крововилив у мозок; крововилив у скловидне тіло; встановлений геморагічний діатез або інша активна кровотеча; тяжкі порушення згортання крові, тяжкі захворювання печінки, нирок, підшлункової залози; тяжка тромбоцитопенія, гіперменорея; виразка кишечника; гострий або підгострий септичний ендокардит; геморагічний перикардит і геморагічний плеврит; травми або оперативні втручання на органах центральної нервової системи, органах зору та слуху; аневризма судин мозку; неконтрольована тяжка артеріальна гіпертензія; ретинопатія; загроза викидня; легенева кровотеча або туберкульоз в активній стадії.

Пацієнтам, які отримують Фрагмін[®] з метою лікування, а не профілактики, протипоказана місцева та/або регіональна анестезія під час проведення планових хірургічних процедур (це стосується високих доз далтепарину, необхідних для лікування гострого тромбозу глибоких вен, легеневої емболії та нестабільного перебігу ішемічної хвороби серця).

Застосування епідуральної анестезії під час пологів суворо протипоказано вагітним, яким проводять лікування антикоагулянтами.

Пацієнтам з онкологічними захворюваннями та масою тіла <40 кг на момент розвитку венозної тромбоемболії не слід застосовувати Фрагмін® для тривалого лікування симптоматичної ВТЕ та профілактики її рецидиву через відсутність відповідних даних.

Далтепарин не слід застосовувати пацієнтам, які нещодавно (менше ніж 3 місяці тому) перенесли інсульт, окрім випадків, коли інсульт розвинувся внаслідок системної емболії

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати дорослим.

Не можна вводити препарат внутрішньом'язово. Через ризик виникнення гематоми слід уникати внутрішньом'язового введення інших медичних препаратів, якщо добова доза далтепарину перевищує 5 000 МО.

Шлях введення.

Фрагмін® у попередньо наповнених шприцах – для підшкірного введення;

Фрагмін® в ампулах – для підшкірного та внутрішньовенного введення.

У разі введення препарату Фрагмін® підшкірно переважно в підшкірну тканину передньобочкової чи задньобочкової зони черевної стінки або бічної частини стегна, пацієнт повинен знаходитися у положенні лежачи на спині; голку вводять на повну довжину вертикально (не під кутом) у об'ємну шкірну складку, утворену шляхом затискання шкіри між великим і вказівним пальцями; складку шкіри слід утримувати до кінця ін'єкції.

Фрагмін®, розчин для ін'єкцій в ампулах, сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду (9 мг/мл) або 5 % розчином глюкози (50 мг/мл) для інфузій у скляних пляшках і пластикових контейнерах протягом 24 годин. Сумісність препарату Фрагмін® з іншими розчинами не досліджувалася.

□ Профілактика тромбоутворення в перед- і післяопераційний період.

Профілактика тромбоутворення при хірургічних втручаннях у пацієнтів з помірним ризиком тромбозу.

Вводять 2 500 МО підшкірно за 1-2 години до хірургічного втручання, а потім по 2 500 МО підшкірно щоранку впродовж усього періоду, поки пацієнт дотримується постільного режиму, — зазвичай 5-7 днів або більше.

Профілактика тромбоутворення при хірургічних втручаннях у пацієнтів з високим ризиком тромбозу.

Вводять 2 500 МО підшкірно за 1-2 години до хірургічного втручання та ще 2 500 МО підшкірно через 8-12 годин. Надалі вводять по 5 000 МО підшкірно щоранку.

Як альтернативу вводять 5 000 МО підшкірно ввечері напередодні хірургічного втручання та по 5 000 МО підшкірно щовечора після хірургічного втручання.

Препарат застосовують упродовж усього періоду, поки пацієнт дотримується постільного режиму, — зазвичай 5-7 днів або більше.

Тривала профілактика тромбоутворення при ендопротезуванні кульшового суглоба.

Вводять 5 000 МО підшкірно увечері напередодні операції і по 5 000 МО підшкірно щовечора після операції. Препарат застосовують упродовж п'яти тижнів після операції.

Якщо введення препарату Фрагмін® перед проведенням хірургічного втручання вважається недоцільним через високий ризик кровотечі під час операції, можливе післяопераційне введення препарату Фрагмін® (див. розділ «Фармакодинаміка»).

□ Профілактика проксимального тромбозу глибоких вен у пацієнтів із захворюваннями, що вимагають постільного режиму.

Рекомендована доза далтепарину натрію 5 000 МО один раз на добу. Застосування далтепарину натрію триває до 14 днів.

- Лікування тромбозу глибоких вен, а також тривала профілактика рецидивуючих венозних тромбоемболічних процесів у хворих на рак.

Венозні тромбоемболічні процеси.

Рекомендовані дози:

200 МО/кг маси тіла підшкірно один раз на добу.

Одноразова доза не повинна перевищувати 18 000 МО.

Дози можна коригувати відповідно до даних, наведених у таблиці 1.

Таблиця 1

Маса тіла (кг)	Доза (МО)
< 46	7500
46–56	10 000
57–68	12 500
69–82	15 000
> 83	18 000

Для пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення кровотечі або тих, хто знаходиться у важкому стані (наприклад, у зв'язку з емболією легеневої артерії), рекомендована доза становить 100 МО/кг маси тіла підшкірно двічі на добу. Моніторинг протизгортальної дії переважно не потрібен, однак можна проводити аналіз рівня анти-Ха у плазмі крові. Забір зразків крові потрібно проводити через 3–4 години після підшкірної ін'єкції коли досягається максимальний рівень концентрації препарату в плазмі крові. Рівень анти-Ха у плазмі крові повинен бути в межах від 0,5 до 1,0 МО/мл.

Тривалість лікування.

Зазвичай тривалість лікування становить від 5 до 10 днів. При переході на лікування пероральними антикоагулянтами введення препарату Фрагмін® слід здійснювати і далі до досягнення терапевтичних значень МНО (міжнародного нормалізованого відношення) і протромбінового часу (проба Квіка).

Тривала профілактика рецидивуючих тромбоемболічних процесів у пацієнтів з онкопатологією.

1-ий місяць:

Протягом перших 30 днів лікування – по 200 МО/кг маси тіла підшкірно один раз на добу. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 18 000 МО.

2-ий – 6-ий місяці:

Рекомендована доза становить приблизно 150 МО/кг маси тіла підшкірно один раз на добу, яку вводять, використовуючи попередньо наповнені шприци. Рекомендовані добові дози наведені у таблиці 2:

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Доза (МО)
≤ 56	7 500
57–68	10 000
69–82	12 500
83–98	15 000
≥99	18 000

Рекомендована тривалість лікування складає 6 місяців (із урахуванням першого місяця лікування). Рішення щодо доцільності більш тривалої терапії базується на оцінюванні співвідношення ризик/користь, беручи до уваги прогресування онкологічного захворювання. У дослідженні CLOT данні щодо тривалості терапії далтепарином більше ніж 6 місяців відсутні.

Рекомендоване зниження дози при тромбоцитопенії, обумовленій хіміотерапією.

Якщо кількість тромбоцитів знижена нижче 50 000/мм³, лікування препаратом Фрагмін® слід призупинити до відновлення показників до рівня вище 50 000/мм³.

Якщо кількість тромбоцитів становить 50 000–100 000/мм³, початкову дозу слід зменшити на 17–33 % (таблиця 3) відповідно до маси тіла пацієнта. Після відновлення показників, тобто коли кількість тромбоцитів перевищуватиме 100 000/мм³, лікування можна поновити за попередньою схемою.

Зниження дози препарату Фрагмін® при кількості тромбоцитів 50 000–100 000/мм³

Таблиця 3

Маса тіла (кг)	Початкова доза (МО)	Знижена доза (МО)	Середнє зниження (%)
≤ 56	7 500	5 000	33
57–68	10 000	7 500	25
69–82	12 500	10 000	20
83–98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

□ Профілактика згортання крові під час гемодіалізу або гемофільтрації.

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю без відомого додаткового ризику кровотечі.

Тривалий гемодіаліз або гемофільтрація — гемодіаліз/гемофільтрація тривалістю більше 4 годин: застосовують внутрішньовенно болюсно 30-40 МО/кг маси тіла з подальшим внутрішньовенним інфузійним введенням по 10-15 МО/кг маси тіла/годину.

Короткий гемодіаліз або гемофільтрація — гемодіаліз/гемофільтрація тривалістю менше 4 годин: застосовують як зазначено вище, або у вигляді одноразової болюсної ін'єкції Фрагміну в дозі 5 000 МО (анти-Ха).

Як у разі тривалого, так і в разі короткого гемодіалізу та гемофільтрації рівні анти-Ха у плазмі повинні знаходитися в межах 0,5-1,0 МО (анти-Ха)/мл.

Пацієнти з гострою або хронічною нирковою недостатністю з високим ризиком кровотечі.

Застосовують внутрішньовенно болюсно 5-10 МО/кг маси тіла з подальшим внутрішньовенним інфузійним введенням із розрахунку 4-5 МО/кг маси тіла/годину.

Рівні анти-Ха у плазмі повинні знаходитися в межах 0,2-0,4 МО (анти-Ха)/мл.

При необхідності рекомендується контролювати антитромботичну дію препарату Фрагмін® шляхом визначення активності анти-фактора Ха, використовуючи визначення кількісного вмісту відповідного хромогенного субстрату. Проведення цих аналізів необхідне з огляду на те, що Фрагмін® чинить лише помірну дію на такі показники згортання крові, як АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу) або протромбіновий час.

□ Лікування венозної тромбоемболії з клінічними проявами тромбозу глибоких вен (ТГВ), легеневої емболії або обох цих захворювань.

Фрагмін® можна вводити у вигляді підшкірної ін'єкції один раз або два рази на добу.

Введення один раз на добу.

Вводять 200 МО/кг маси тіла підшкірно один раз на добу. Моніторинг антикоагулянтної активності не є необхідним. Одноразова добова доза не повинна перевищувати 18 000 МО.

Введення два рази на добу.

Доза 100 МО/кг маси тіла підшкірно два рази на добу може бути застосована для пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі. Таке лікування зазвичай не потребує моніторингу, однак можна провести функціональний аналіз активності анти-фактору Ха. Відбір зразків для аналізу слід здійснювати через 3-4 години після підшкірної ін'єкції, коли досягається максимальний рівень препарату в плазмі. Рекомендовані рівні анти-фактору Ха у плазмі крові становлять 0,5-1,0 МО (анти-Ха)/мл.

Одночасно можна негайно розпочинати антикоагулянтну терапію із застосуванням пероральних антагоністів вітаміну К. Застосування препарату Фрагмін® продовжують доки рівні факторів протромбінового комплексу (фактор II, VII, IX і X) не знизяться до терапевтичних. Зазвичай тривалість комбінованої терапії повинна становити не менше п'яти днів.

□ Нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без зубця Q (нестабільний перебіг ішемічної хвороби серця).

120 МО/кг маси тіла вводять підшкірно кожні дванадцять годин протягом 8 днів, якщо, на думку лікаря, такий режим застосування чинить сприятливу терапевтичну дію. Максимальна доза становить 10 000 МО /12 годин.

Пацієнти, які потребують застосування препарату протягом більше ніж 8 днів в очікуванні ангіографії /реваскуляризації, повинні отримувати фіксовану дозу 5 000 МО (жінки з масою тіла 80 кг і чоловіки з масою тіла < 70 кг) або 7 500 МО (жінки з масою тіла ≥80 кг і чоловіки з масою тіла ≥70 кг) кожні 12 годин. Препарат рекомендується застосовувати до дня проведення процедури реваскуляризації (черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА) або аорто-коронарного шунтування (АКШ)), але не довше ніж протягом 45 днів.

Ниркова недостатність.

У разі тяжкої ниркової недостатності, що визначається як кліренс креатиніну <30 мл/хв, дозу препарату Фрагмін® потрібно скорегувати на основі активності анти-Ха. Якщо рівень анти-Ха знаходиться за межами бажаного діапазону, дозу препарату Фрагмін® слід відповідним чином підвищити або знизити, а визначення рівня анти-Ха повторити після введення 3-4 відкоригованих доз. Таку корекцію дози слід здійснювати до досягнення бажаного рівня анти-Ха.

Виходячи з даних, отриманих в ході дослідження CLOT, спостережувані середні рівні (мінімум, максимум) через 4 та 6 годин після введення препарату пацієнтам без тяжкої ниркової недостатності становили 1,11 МО/мл (0,6; 1,88) та 1,03 МО анти-Ха/мл (0,54; 1,70) відповідно на 1-му та на 4-му тижні застосування далтепарину у дозі 200 МО/кг один раз на добу. Визначення активності анти-Ха здійснювали із застосуванням хромогенного методу.

Пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі Фрагмін® рекомендується вводити два рази на добу згідно з режимом, описаним вище в цьому розділі (абзац «Введення два рази на добу»).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Немає потреби в корекції дози.

Пацієнти літнього віку.

Застосування препарату Фрагмін® пацієнтам літнього віку не потребує корекції дози.

Діти.

Безпека та ефективність застосування далтепарину натрію у дітей не встановлені. Наявні на сьогодні дані наведено в розділі «Фармакологічні властивості», однак рекомендації стосовно дозування відсутні.

Моніторинг рівнів анти-Ха у дітей.

Визначення максимальних рівнів анти-Ха приблизно через 4 години після введення препарату має бути розглянуто у певних особливих популяціях пацієнтів, які отримують Фрагмін®, наприклад у дітей. При терапевтичному застосуванні із введенням препарату один раз на добу максимальні рівні анти-Ха, як правило, повинні знаходитися в діапазоні від 0,5 до 1,0 МО/мл через 4 години після введення препарату. У пацієнтів зі зниженою та зміненою фізіологічною функцією нирок, наприклад у новонароджених, рекомендується ретельний моніторинг рівнів анти-Ха. При застосуванні препарату з метою профілактики рівні анти-Ха, як правило, повинні знаходитися в діапазоні 0,2-0,4 МО/мл.

Побічні реакції.

Близько 3 % пацієнтів, які застосовували препарат з профілактичною метою, повідомляли про виникнення побічних ефектів.

Побічні реакції, про які повідомлялося і які розцінені як можливо пов'язані із застосуванням далтепарину натрію, зазначено в таблиці 4 відповідно до класу систем органів і частоти виникнення часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10\ 000$).

Таблиця 4

Клас системи органів	Частота виникнення	Побічні реакції
Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Часті	Легка форма тромбоцитопенії (I типу), яка в разі отримання лікування зазвичай має оборотний характер
	Невідомо*	Тяжка імуноопосередкована тромбоцитопенія (II типу), що може бути асоційована з тромбозом, тромбоемболією або дисемінованим внутрішньосудинним згортанням та зменшенням антикоагулянтного ефекту. У цих випадках терапію препаратом Фрагмін® слід припинити негайно та пацієнтів поінформувати, що їм більше ніколи не слід застосовувати препарати, які містять гепарин
Порушення з боку імунної системи	Нечасті	Гіперчутливість
	Рідкісні	Анафілактичний шок
	Невідомо *	Анафілактичні реакції; алергічні реакції з такими проявами, як нудота, головний біль, підвищення температури, біль у кінцівках, блювання, риніт, слюзотеча, задишка, бронхоспазм, гіпотензія
Порушення з боку нервової системи	Невідомо *	Повідомлялося про внутрішньочерепні кровотечі, деякі - з летальним наслідком
Порушення з боку серця	Невідомо *	Тромбоз штучного клапана серця
Порушення з боку судинної системи	Часті	Кровотеча
	Невідомо *	Брадикардія, поодинокі випадки пріапізму та вазоспазму
Порушення з боку органів шлунково-кишкового тракту	Рідкісні	Метаболічний ацидоз
	Невідомо *	Повідомлялося про ретроперитонеальні кровотечі, деякі - з летальним наслідком
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часті	Минуще підвищення активності трансаміназ
	Невідомо *	Мелена
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Нечасті	Кропив'янка, свербіж
	Рідкісні	Некроз шкіри, минуща алопеція
	Невідомо *	Висипання, петехія, пурпура
Порушення з боку сечовидільної системи	Невідомо *	Кровотеча уrogenітального тракту
Порушення загального характеру та реакції в місці введення	Часті	Підшкірна гематома в місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції

	Нечасті	Локальні реакції в місці ін'єкції, такі як склероз, почервоніння, зміна кольору шкіри
	Рідкісні	Кровотеча у місці введення
	Невідомо *	Можливе підвищення рівня тироксину, оборотна затримка калію, хибні показники рівнів холестеролу, глюкози крові та результатів бромсульфалеїнового тесту
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Невідомо *	Спінальна або епідуральна гематома

*Неможливо встановити на підставі наявних даних.

Ризик кровотечі залежить від дози. Більшість кровотеч були легкої інтенсивності. Повідомлялося про тяжкі кровотечі, деякі - з летальним наслідком.

Препарати гепарину можуть спричиняти гіпоальдостеронізм, що може призвести до підвищення рівня калію в плазмі. У рідкісних випадках можливий розвиток клінічно значущої гіперкаліємії, особливо в пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривале застосування гепарину супроводжувалося ризиком розвитку остеопорозу. Незважаючи на те, що при застосуванні далтепарину це явище не спостерігалось, ризик розвитку остеопорозу не виключається.

Діти.

Очікується, що частота виникнення, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими самими, як і в дорослих. Безпека тривалого застосування далтепарину не встановлена.

Передозування.

Антикоагулянтна дія (тобто подовження АЧТЧ) препарату Фрагмін® інгібується протаміном. Оскільки протамін інгібує первинний гемостаз, його слід застосовувати тільки в екстрених випадках. Продовження часу згортання крові під дією препарату Фрагмін® можна повністю нейтралізувати протаміном, однак активність анти-Ха нейтралізується лише до 25-50 %. 1 мг протаміну інгібує дію 100 МО (анти-Ха) препарату Фрагмін®.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Далтепарин не перетинає плацентарний бар'єр. Значна кількість даних щодо застосування препарату вагітним (результати застосування більше ніж 1 000 пацієнткам) підтверджує відсутність мальформативного ефекту чи фето-/неонатальної токсичності. За наявності клінічних показань Фрагмін® можна застосовувати під час вагітності.

При застосуванні далтепарину під час вагітності можливість небажаної ембріональної дії є малоюмовірною. Однак оскільки можливість небажаної дії на плід не можна повністю виключити, застосовувати далтепарин під час вагітності слід тільки за наявності чітких показань до застосування.

Опубліковано дані про застосування далтепарину більше ніж 2 000 вагітних жінок (дослідження, серії випадків та окремі випадки). При застосуванні цього препарату спостерігалася більш низька схильність до кровотеч та більш низький ризик остеопоротичних переломів, ніж при застосуванні нефракціонованого гепарину. В ході наймасштабнішого проспективного дослідження «Ефективність профілактики тромбозів у вигляді втручання під час вагітності» (Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity, EThIG) за участю 810 вагітних жінок досліджувалася спеціально розроблена для вагітних схема стратифікації ризику (низький, високий, дуже високий ризик розвитку венозної тромбоемболії) при щоденному застосуванні далтепарину у дозі 50-150 МО/кг маси тіла (у поодиноких випадках до максимальної - 200 МО/кг маси тіла). Проте застосування низькомолекулярних гепаринів під час вагітності вивчалось в ході лише незначної кількості рандомізованих контрольованих досліджень.

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність у далтепарину тератогенних або фетотоксичних властивостей.

Застосування епідуральної анестезії під час пологів категорично протипоказане жінкам, які отримують високі дози антикоагулянтів (див. розділ «Протипоказання»). Препарат слід з обережністю застосовувати при лікуванні хворих з підвищеним ризиком кровотечі, наприклад жінок у передпологовому, пологовому та післяпологовому періодах (див. розділ «Особливості застосування»). Встановлено, що у вагітних в останньому триместрі період напіввиведення анти-Ха далтепарину становить від 4 до 5 годин. Повідомлялося про відсутність реакції на лікування у вагітних жінок зі штучними клапанами серця під час отримання повних доз низькомолекулярних гепаринів. З огляду на відсутність чіткої інформації про дозування, ефективність та безпеку застосування препарату в таких умовах не рекомендується застосовувати Фрагмін® вагітним зі штучними клапанами серця.

Годування груддю.

Існують обмежені дані про проникнення далтепарину в грудне молоко жінки. В ході одного дослідження у 15 жінок (у період з 3-го по 5-й день лактації та через 2-3 години після отримання далтепарину з профілактичною метою) в грудному молоці були виявлені незначні рівні анти-Ха, що становили від 2 до 8 % рівня у плазмі та були еквівалентні співвідношенню концентрацій у молоці/плазмі <0,025-0,224.

Антикоагулянтна дія на організм немовлят є малоймовірною.

Наявність ризику для грудної дитини не виключається. Рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення терапії препаратом Фрагмін® потрібно прийняти з урахуванням користі вигодовування годування груддю для дитини та користі терапії препаратом Фрагмін® для жінки.

Фертильність.

Виходячи з наявних клінічних даних, немає доказів того, що далтепарин натрію впливає на фертильність. У ході досліджень далтепарину натрію на тваринах не було виявлено впливу препарату на фертильність, спарювання або пері- та постнатальний розвиток.

Діти.

Безпека та ефективність застосування далтепарину натрію для дітей не встановлені. Наявні на сьогодні дані наведено в розділі «Фармакологічні властивості», однак рекомендації стосовно дозування відсутні

Особливості застосування.

Не слід застосовувати препарат пацієнтам з уретро- та нефролітіазом, хронічним алкоголізмом через ризик кровотеч.

З обережністю препарат слід застосовувати пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями з тенденцією до кровотеч; з печінковою або нирковою недостатністю або пептичною виразкою в анамнезі; пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку кровотечі, наприклад, після операції або травми, геморагічного інсульту, тромбоцитопенії або порушенні функції тромбоцитів, неконтрольованій артеріальній гіпертензії, гіпертонічній або діабетичній ретинопатії, пацієнтам, які отримують супутні антикоагулянти/антиагреганти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Крім того, слід з обережністю застосовувати далтепарин у високих дозах (наприклад у дозах, необхідних для лікування гострого тромбозу глибоких вен, легеневої емболії та нестабільного перебігу ішемічної хвороби серця). Якщо у пацієнтів з нестабільними коронарними захворюваннями, такими як нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда без зубця Q, розвивається трансмуральний інфаркт міокарда, потрібно призначити тромболітичне лікування. Немає необхідності у припиненні застосування препарату Фрагмін®, але посилюється ризик кровотеч.

Існують лише обмежені дані про безпеку та ефективність антитромботичної терапії для пацієнтів з первинними або метастатичними пухлинами головного мозку та тромбоемболіями. При застосуванні антикоагулянтів у цієї категорії хворих існує ризик внутрішньочерепних крововиливів з результатом летальним наслідком. Таким чином, при застосуванні препарату Фрагмін® необхідно ретельно контролювати стан таких пацієнтів і регулярно оцінювати статус пухлинного процесу в головному мозку та інші індивідуальні ризики. Тромбоцитопенія, як правило, розвивається протягом трьох тижнів після початку терапії. З огляду на це кількість тромбоцитів рекомендується визначити перед початком

застосування препарату Фрагмін[®], ретельно контролювати упродовж перших трьох тижнів та регулярно перевіряти протягом усього періоду лікування. З особливою обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з тромбоцитопенією, що швидко розвивається, і тяжкою тромбоцитопенією (<100 000/мкл) та позитивними або невідомими результатами лабораторних досліджень з метою виявлення утворення антитромбоцитарних антитіл у присутності Фрагміну або інших низькомолекулярних гепаринів та/або гепарину.

Застосування препарату Фрагмін[®] призводить до помірного подовження АЧТЧ і протромбінового часу. Відповідно, підвищення дози препарату з метою подовження АЧТЧ може призвести до передозування та кровотечі. Таким чином, подовження АЧТЧ слід розглядати тільки як показник передозування.

Моніторинг рівнів анти-Ха

Моніторинг рівнів анти-Ха у пацієнтів, які отримують Фрагмін[®], зазвичай не потрібен, однак можливий для спеціальних популяцій пацієнтів, наприклад, для дітей, для пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів з масою тіла нижче норми або пацієнтів з ожирінням, для вагітних або в пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі чи повторного тромбозу

У разі необхідності моніторингу методом вибору для визначення активності анти-Ха є лабораторні аналізи, в яких використовується хромогенний субстрат. Не слід проводити аналізи для визначення АЧТЧ і протромбінового часу, оскільки ці аналізи відносно нечутливі до активності далтепарину натрію. Підвищення дози далтепарину з метою подовження АЧТЧ може призвести до кровотечі (див. розділ «Передозування»).

Пацієнти, які знаходяться на хронічному гемодіалізі та отримують далтепарин, як правило, потребують менш часті корекції дози і, як результат, не таких частих перевірок рівнів анти-Ха. Стан пацієнтів, які потребують короткочасного гемодіалізу, може характеризуватися меншою стабільністю, тому моніторинг рівнів анти-Ха у таких пацієнтів повинен бути більш ретельним (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки, значною нирковою недостатністю або тромбоцитопенією на тлі хіміотерапії можуть потребувати зниження дози; стан таких пацієнтів необхідно контролювати відповідним чином.

Трансмуральний інфаркт міокарда в пацієнтів, які потребують тромболітичної терапії, не є підставою до припинення застосування препарату Фрагмін[®], але може підвищити ризик кровотечі.

Оскільки низькомолекулярні гепарини мають різні індивідуальні характеристики, потрібно уникати переходу до застосування альтернативного низькомолекулярного гепарину. Слід дотримуватися інструкцій із застосування кожного окремого препарату, оскільки не виключена можливість необхідності у зміні дозування.

Взаємозамінність з іншими антикоагулянтами

Далтепарин не може взаємозамінюватися (одиниця за одиницю) з нефракціонованим гепарином, іншими низькомолекулярними гепаринами або синтетичними полісахаридами. Кожен з цих препаратів відрізняється від інших у плані вихідної сировини, виробничого процесу, фізико-хімічних, біологічних та клінічних властивостей, що призводить до відмінностей їхніх біохімічних характеристик, особливостей дозування і, можливо, клінічної ефективності та безпеки. Кожен з цих препаратів є унікальним і має свою власну інструкцію із застосування.

Гепарин може пригнічувати секрецію альдостерону наднирковими залозами, що може призвести до гіперкаліємії, особливо в пацієнтів з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, наявним раніше метаболічним ацидозом, а також у пацієнтів з підвищеним рівнем калію в плазмі або у тих хто приймає калійзберігаючі препарати. Ризик розвитку гіперкаліємії підвищується пропорційно до тривалості терапії, однак цей стан зазвичай має оборотний характер. У пацієнтів з ризиком розвитку гіперкаліємії рівень калію в плазмі потрібно визначати до початку терапії гепарином, а потім регулярно контролюватися, особливо якщо лікування триває більше 7 днів.

При застосуванні нейроаксіальної анестезії (епідуральної/спінальної анестезії) або при виконанні спинномозкової пункції існує ризик розвитку епідуральної або спінальної гематоми, яка може призвести до тривалого або постійного паралічу. Ризик виникнення таких явищ підвищується при застосуванні постійних епідуральних катетерів або при супутньому застосуванні препаратів, що впливають на гемостаз, наприклад нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інгібіторів тромбоцитів або інших антикоагулянтів. Крім того, ризик підвищується при травмах або повторних епідуральних чи спинномозкових пункціях. Якщо антикоагулянтну терапію застосовують разом з епідуральною/спінальною

анестезією, необхідно регулярно обстежувати пацієнтів з метою виявлення ознак та симптомів неврологічних порушень.

Введення або видалення епідурального або спінального катетера слід відкласти на 10-12 годин після введення далтепарину з метою профілактики; у пацієнтів, які з терапевтичною метою отримують більш високі дози далтепарину (наприклад, 100-120 МО/кг кожні 12 годин або 200 МО/кг один раз на добу), цей інтервал повинен становити щонайменше 24 години.

Якщо лікар у результаті клінічної оцінки приймає рішення про застосування антикоагулянтів в контексті епідуральної або спінальної анестезії, слід приділяти особливу увагу та здійснювати постійний контроль з метою виявлення ознак і симптомів неврологічних порушень, таких як біль у спині, сенсорні або моторні дефекти (оніміння та слабкість в нижніх кінцівках) та дисфункція кишечника або сечового міхура. Медичні сестри повинні бути здатні виявляти такі ознаки та симптоми. Пацієнтам слід надати вказівки негайно повідомляти лікаря або медичній сестрі про будь-які з цих ознак і симптомів.

При появі ознак або симптомів спінальної чи епідуральної гематоми невідкладна діагностика і лікування можуть включати декомпресію спинного мозку. Дослідження з безпеки та ефективності препарату Фрагмін® для запобігання тромбозу клапанів у пацієнтів зі штучними клапанами серця не проводилися.

Профілактичних доз препарату Фрагмін® недостатньо для запобігання тромбозу клапанів у пацієнтів зі штучними клапанами серця. Застосування препарату Фрагмін® з цією метою не може бути рекомендовано. У разі тривалого застосування препарату при нестабільному перебігу ішемічної хвороби серця, наприклад, перед реваскуляризацією пацієнтам зі зниженою функцією нирок (рівень S-креатиніну >150 мкмоль/л) слід розглянути необхідність зниження дози

Діти

Клінічний досвід застосування препарату дітям обмежений. При застосуванні далтепарину в дітей слід контролювати рівні анти-Ха.

Застосування препаратів, що містять бензиловий спирт як консервант, у недоношених новонароджених супроводжувалося розвитком синдрому летальної асфіксії в новонароджених (див. розділ «Застосування в період вагітності та годування груддю»).

У пацієнтів літнього віку (особливо у пацієнтів віком вісімдесят років і більше) може бути підвищений ризик кровотечі при застосуванні препарату в дозах, що знаходяться в межах терапевтичного діапазону. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг.

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

Фрагмін® не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід взяти до уваги можливість таких взаємодій з препаратом Фрагмін®:

- посилення антикоагулянтного ефекту при застосуванні антикоагулянтів/антиагрегантів, наприклад аспірину/дипіридамолу, антагоністів рецепторів ІІв/ІІа, антагоністів вітаміну К, НПЗП, наприклад індометацину, цитостатиків, декстрану, тромболітиків, сульфінпіразону, пробенециду та етакринової кислоти;
- зниження антикоагулянтного ефекту можливе при супутньому застосуванні антигістамінів, серцевих глікозидів, тетрацикліну та аскорбінової кислоти;
- заміщення таких речовин зі сполук з білками плазми, як фенітоїн, хінідин, пропранолол, бензодіазепін та білірубін;
- зв'язування з лікарськими засобами, що містять лужні сполуки, та пригнічення їх дії (хінін та трициклічні антидепресанти).

Оскільки нестероїдні протизапальні препарати та ацетилсаліцилова кислота, що приймаються як знеболюючі/протизапальні засоби, знижують вироблення судинорозширювальних простагландинів, що, в свою чергу, призводить до зниження ниркового кровотоку та ниркової екскреції, застосовувати далтепарин одночасно з нестероїдними протизапальними препаратами чи високими дозами ацетилсаліцилової кислоти пацієнтам з нирковою недостатністю слід з особливою обережністю.

Однак за відсутності особливих протипоказань пацієнти з нестабільним перебігом ішемічної хвороби серця (нестабільна стенокардія та інфаркт без Q-зубця) можуть отримувати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти.

Оскільки відомо, що гепарин взаємодіє з внутрішньовенним нітрогліцериним, не виключається можливість взаємодії з далтепариним при застосуванні високих доз пеніциліну, хініну та при палінні тютюну.

Діти

Дослідження взаємодії проводили тільки за участю дорослих

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Далтепарин натрію — це низькомолекулярна фракція гепарину (середня молекулярна маса 4000-6000 дальтон), отримана з гепарину натрію, виділеного зі слизових оболонок свині.

Механізм дії

Далтепарин натрію — це антитромботичний препарат, механізм дії якого полягає головним чином у здатності підсилювати інгібування Ха-фактора та тромбіну внаслідок зв'язування антитромбіну. Він має відносно більш високу здатність посилювати інгібування Ха-фактора, ніж подовжувати час згортання плазми.

Фармакодинамічна дія

Порівняно зі стандартом, нефракціонованим гепарином, далтепарин натрію виявляє незначний негативний вплив на функцію та адгезію тромбоцитів і, таким чином, мінімально впливає на первинний гемостаз. Вважається, що деякі з антитромботичних властивостей далтепарину натрію опосередковані його дією на стінки судин або фібринолітичну систему.

Клінічна ефективність і безпека (при застосуванні у дозах 2 500 МО/0,2 мл і 5 000 МО/0,2 мл)

У ході рандомізованого, контрольованого активним препаратом, подвійного сліпого дослідження за участю 1 500 пацієнтів, які перенесли операцію з ендопротезування кульшового суглоба (Північноамериканське дослідження препарату Фрагмі[®]), застосування препарату Фрагмін[®] як до, так і після хірургічного втручання характеризувалося більш високою ефективністю, ніж застосування варфарину (див. таблицю 5). Показники ефективності при застосуванні препарату Фрагмін[®] до хірургічного втручання мали кількісну перевагу над показниками ефективності препарату Фрагмін[®] при застосуванні після хірургічного втручання. Таким чином, пацієнтам, в яких застосування препарату Фрагмін[®] до хірургічного втручання неможливе через занадто високий ризик кровотечі, слід вдатися до інших засобів зниження ризику тромбоемболії, наприклад до застосування препарату Фрагмін[®] після хірургічного втручання.

Таблиця 5

Частота розвитку підтвердженої тромбоемболії в популяції ІТТ протягом 6 ± 2 днів після хірургічного втручання

Фаза 1	Далтепарин до хірургічного втручання		Далтепарин після хірургічного втручання		Варфарин	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
ТГВ та/або легенева емболія	37/338*	10,9	44/336*	13,1	81/338	24,0
Проксимальний ТГВ	3/354	0,8	3/358	0,8	11/363	3,0

*p <0,001 порівняно з варфарином (критерій Кохрана-Мантеля-Хензеля, двосторонній).

Скорочення: n/N - кількість пацієнтів з явищем/кількість пацієнтів, придатних для оцінки ефективності; після хірургічного втручання - введення препарату принаймні через 4 години після хірургічного втручання; до хірургічного втручання - введення препарату не більше ніж за 2 години до хірургічного втручання.

У ході рандомізованого, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого дослідження (PREVENT) за участю 3 700 пацієнтів з гострим терапевтичним захворюванням, що прогнозовано вимагає перебування у стаціонарі протягом >4 днів, та нещодавнім (<3 дні) обмеженням рухливості (визначаються як пацієнти, прикуті до ліжка більшу частину періоду неспання), частота виникнення клінічно значущих тромбоемболічних явищ у пацієнтів, рандомізованих до отримання препарату Фрагмін[®], була на 45 %

нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота виникнення явищ, що визначалися як первинна кінцева точка, становила 2,77 % порівняно з 4,96 % у пацієнтів, які отримували плацебо (різниця: - 2,19; 95 % ДІ: від - 3,57 до - 0,81; $p=0,0015$.) Таким чином, у ході цього дослідження було продемонстровано клінічно значиме зниження ризику венозної тромбоемболії.

У ході рандомізованого, відкритого, контрольованого, багатоцентрового дослідження CLOT (Randomized comparison of Low-Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for Long Term Anticoagulation in Cancer patients with Venous Thromboembolism) далтепарин порівнювався зі стандартним пероральним антикоагулянтном при тривалому застосуванні з приводу венозної тромбоемболії (ВТЕ) в 676 пацієнтів з активним онкологічним захворюванням та гострою симптоматичною ВТЕ (тромбоз глибоких вен та/або легенева емболія) в анамнезі.

Пацієнти були рандомізовані у дві групи:

- група отримання далтепарину у дозі 200 МО/кг/добу у вигляді підшкірних ін'єкцій (максимум 18 000 МО/добу) протягом 1 місяця та у дозі приблизно 150 МО/кг/добу з 2-го по 6-й місяць;
- група отримання антагоніста вітаміну К протягом 6 місяців (цільовий показник МНВ 2-3) з попереднім підшкірним введенням далтепарину в дозі 200 МО/кг/добу один раз на добу (максимум 18 000 МО/добу) протягом 5-7 днів.

Найбільш поширеними діагнозами були пухлини шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози (23,7 %), пухлини сечостатевої системи (передміхурової залози, яєчка, шийки матки, матки, яєчників і сечового міхура) (21,5 %), молочної залози (16,0 %), легень (13,3 %). 10,4 % пацієнтів мали гематологічні злжакісні пухлини; у 75,1 % пацієнтів було виявлено метастатичну форму раку.

Показники частоти виникнення ВТЕ розподілилися таким чином: ТГВ розвинувся у близько 70 %, а легенева емболія з або без ТГВ - у 30 % пацієнтів.

Як первинна кінцева точка використовувався час до першого рецидиву симптоматичної ВТЕ (ТГВ та/або легенева емболія) протягом 6 місяців.

Загалом у 27 з 338 пацієнтів (8 %) з групи отримання далтепарину і 53 пацієнтів з 338 (15,7 %) пацієнтів з групи отримання антагоніста вітаміну К виникло принаймні одне явище, що входило до складу композитної кінцевої точки. Через 6 місяців застосування далтепарину відмічалось значне (на 52 %) зниження ризику рецидиву ВТЕ ($RR= 0,48$, 95 % ДІ [0,30-0,77], $p=0,0016$).

Принаймні один епізод масивної кровотечі спостерігався у 19 пацієнтів (5,6 %) з групи отримання далтепарину та у 12 пацієнтів (3,6 %) з групи отримання антагоніста вітаміну К. Сумарна вірогідність розвитку масивної кровотечі через 6 місяців лікування становила 6,5 % і 4,9 % відповідно. Частота виникнення будь-яких кровотеч була більш високою в групі отримання антагоніста вітаміну К (18,5 % при застосуванні антагоніста вітаміну К та 13,6 % при застосуванні далтепарину). Порівняння сумарної вірогідності виникнення першого епізоду кровотечі при застосуванні 2 препаратів було статистично значущим на користь далтепарину ($p = 0,0487$).

Показники смертності через 6 і 12 місяців після початку лікування в обох групах не мали істотних відмінностей (131 і 137 та 190 і 194 в групі застосування далтепарину та антагоніста вітаміну К відповідно).

Результати оцінки якості життя пацієнтів з двох груп лікування не мали істотних відмінностей.

Клінічна ефективність і безпека (при застосуванні у дозах 10 000 МО/мл)

У ході проспективно рандомізованого дослідження за участю 3 489 пацієнтів (FRISC II) з гострим коронарним синдромом було встановлено, що рання інвазивна стратегія є значно ефективнішою, ніж неінвазивна стратегія.

Результати ретроспективного аналізу свідчать про те, що тривале застосування препарату Фрагмін® (протягом періоду до 45 днів) призводило до зниження частоти випадків смерті та/або ІМ порівняно з плацебо в групі дотримання неінвазивної стратегії (реваскуляризацію виконували тільки в разі необхідності).

Застосування Фрагмін® протягом більше ніж 8 днів не призводило до істотного зниження частоти випадків смерті та/або ІМ порівняно з плацебо в пацієнтів, яким проведення ранньої ангіографії та реваскуляризації було протипоказане.

Діти

Дані про безпеку та ефективність застосування далтепарину для дітей обмежені. При застосуванні далтепарину цій категорії пацієнтів слід контролювати рівні анти-Ха.

У рамках найбільш масштабного проспективного відкритого одно центрального дослідження оцінювали ефективність, безпеку і зв'язок дози далтепарину з активністю анти-Ха у плазмі при застосуванні препарату з метою профілактики та лікування артеріального і венозного тромбозу, ЛВОХ, ПЛГ у 48 пацієнтів дитячого віку (від 31 тижня до 18 років; 32 – чоловічої статі, 16 – жіночої статі) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100].

Таблиця 6

Показання	Профілактика (n = 10)	Первинна терапія: (n = 25)	Вторинна терапія: (n = 13)
Доза препарату Фрагмін®	95 ± 52 анти-Ха МО/кг підшкірно 1 раз на добу;	129 ± 43 анти-Ха МО /кг підшкірно 1 раз на добу;	129 ± 43 анти-Ха МО/кг підшкірно 1 раз на добу;
Цільовий рівень анти-Ха	Від 0,2 до 0,4 МО/мл	Від 0,4 до 1,0 МО/мл	Від 0,4 до 1,0 МО/мл
Тривалість лікування	3-6 місяців	6-12 місяців	6-12 місяців

У ході цього дослідження у 10 пацієнтів, які отримували далтепарин з метою профілактики, не виникло жодного тромбоемболічного явища. Серед 23 пацієнтів, які отримували далтепарин як первинну антитромботичну терапію з приводу артеріального або венозного тромбозу, повна реканалізація відмічалася у 7/23 (30 %), часткова реканалізація — у 7/23 (30 %) і відсутність реканалізації — у 9/23 (40 %). У 8 пацієнтів, яким далтепарин вводився як вторинна антитромботична терапія після успішного тромболізу, реканалізація зберігалася або покращилася. У 5 пацієнтів, які отримували далтепарин як вторинну терапію після невдалого тромболізу, реканалізації не відмічалася. Незначна кровотеча, що спостерігалася у 2/48 дітей (4 %), припинилася після зниження дози. Кількість тромбоцитів коливалися від 37 000/мкл до 574 000/мкл. Вірогідно, причиною зниження кількості тромбоцитів нижче до рівня норми (150 000/мкл) було застосування імуносупресивної терапії. У жодного пацієнта не спостерігалася зниження кількості тромбоцитів на $\geq 50\%$ початкового показника – ознаки спричиненої гепарином тромбоцитопенії 2-го типу (ВГТ 2). І в групі застосування препарату як профілактики, і в групі застосування препарату з метою лікування дози далтепарину (анти-Ха МО/кг), необхідні для досягнення цільового рівня анти-Ха (МО/мл), характеризувалися зворотною залежністю від віку ($r = -0,64$, $P = 0,017$; $r^2 = 0,13$, $P = 0,013$). Передбачуваність антикоагулянтного ефекту при застосуванні препарату в дозах, скоригованих на підставі ваги маси тіла, у дітей більш низька, ніж у дорослих, вірогідно, через зміни показників зв'язування у плазмі (див. розділ «Фармакокінетика»)

Фармакокінетика.

Виведення

Період напіввиведення після внутрішньовенного і підшкірного введення становить 2 години та 3,5-4 години відповідно — вдвічі більше, ніж період напіввиведення нефракціонованого гепарину.

Біодоступність

Біодоступність після підшкірного введення становить приблизно 87 %, а фармакокінетичні показники препарату не залежать від дози. У пацієнтів з уринемією період напіввиведення більш тривалий, оскільки далтепарин натрію виводиться головним чином нирками.

Особливі популяції пацієнтів

Гемодіаліз

У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, середній кінцевий період напіввиведення анти-Ха після одноразового внутрішньовенного введення 5 000 МО далтепарину становив $5,7 \pm 2,0$ години, тобто був значно довшим, ніж період напіввиведення, що спостерігався у здорових добровольців; таким чином, у цієї категорії пацієнтів можна очікувати більш виражене накопичення далтепарину.

Діти

Немовлята віком до 2-3 місяців або немовлята маса тіла яких ≤ 5 кг потребують більш високої дози низькомолекулярного гепарину на кілограм маси тіла, ймовірно, через більш високий об'єм розподілу. Необхідність введення більш високої дози низькомолекулярного гепарину на кілограм маси тіла у дітей молодшого віку можна також пояснити зміненою фармакокінетикою гепарину та/або зниженням антикоагулянтної активності гепарину у дітей внаслідок зниження концентрації антитромбіну в плазмі

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або солом'яного кольору розчин.

Несумісність. Для дозувань 2500 МО (анти-Ха)/0,2 мл та 5000 МО (анти-Ха)/0,2 мл: дані відсутні. Для дозування 10000 МО (анти-Ха)/мл: сумісність препарату Фрагмін® з препаратами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози» не була вивчена.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. Розчин для ін'єкцій 2500 МО (анти-Ха)/0,2 мл в одноразових шприцах, по 5 шприців у блістері, по 2 блістери в картонній коробці;
розчин для ін'єкцій 5000 МО (анти-Ха)/0,2 мл в одноразових шприцах, по 5 шприців у блістері, по 2 блістери в картонній коробці;
розчин для ін'єкцій 10000 МО (анти-Ха)/мл по 1 мл в ампулах, по 10 ампул в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

Місцезнаходження.

Рейксвег 12, Пуурс В-2870, Бельгія.