

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Флюксум®

Торговое название препарата: Флюксум®

Международное непатентованное название (МНН): 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 в процессе деполимеризации гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи.

Парнапарин натрия обладает антитромботическим действием. In vitro и in vivo он подавляет в значительной степени фактор Ха, оказывает небольшое влияние на фактор II а и на частичное активированное тромбопластиновое время (АЧТВ). Антитромботическая активность (анти-Ха) препарата превосходит антикоагуляционную (анти-IIa). Так, отношение анти-Ха/анти-IIa активности от 1,5 до 3 (в сравнении с гепарином, для которого это соотношение равно 1). Парнапарин натрия не обладает проагрегантным тромбоцитарным действием.

Фармакокинетика

Фармакокинетика парнапарина натрия линейная в интервале доз от 3200 анти-Ха МЕ до 12800 анти-Ха МЕ . После подкожного (п/к) введения однократной дозы максимальная анти-Ха активность в плазме создается через 2- 3 часа. Затем наблюдается снижение активности, которая, однако, через 12 часов после введения дозы все еще определяется. Период полувыведения около 6 часов. При повторном дозировании устойчивое состояние фармакокинетики наблюдается на 3 день при применении препарата в дозе 3200 анти-Ха МЕ 2 раза в день и на 4 день при применении в дозе 6400 анти-Ха МЕ 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 а-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 через почки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ)

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

Лечение тромбоза глубоких вен, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбофлебита поверхностных вен, 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 парнапаринном натрия, в том числе в анамнезе.
- Острый бактериальный эндокардит (за исключением эндокардита протеза).
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия: артериальное давление (АД) $\geq 180/100$ мм.рт.ст.
- Тяжелая черепно-мозговая травма в послеоперационном периоде.
- Одновременное применение с салицилатами и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антиагрегантными лекарственными средствами (клопидогрел, дипиридамолом, и.т.д), сульфипиразоном и сочетание высоких доз парнапарина натрия с тиклопидином.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

С осторожностью: почечная и печеночная недостаточность, легкая 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 непрямymi антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами (ГКС), декстраном (для парентерального применения), сочетание низких доз парнапарина натрия с тиклопидином.

Применение при беременности и лактации

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

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.

Профилактика ТГВ в общей и ортопедической хирургии и у пациентов с повышенным риском

ТГВ

Общая хирургия

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

Ортопедическая хирургия 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

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.

Посттромбофлебитический синдром и хроническая венозная недостаточность

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.

Острый тромбофлебит поверхностных вен, варикофлебит

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

Иногда наблюдаются случаи тромбоцитопении, аллергические реакции, гематома и некроз кожи в месте инъекции. Некрозу кожи может предшествовать пурпура или эритематозные болезненные очаги с или без общих симптомов. Может наблюдаться повышение активности «печеночных» трансаминаз. В единичных случаях встречается спинномозговая или эпидуральная гематома, связанная с профилактическим применением препарата во время спинномозговой, эпидуральной и люмбальной пункции. Гематома вызывает различной степени тяжести неврологические нарушения, включая стойкий или необратимый паралич.

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 Флюксама.

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 свертывания.

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

Сульфинтиразон: 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 свертывания 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 Флюксума 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 гепарином

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% больных встречается ранняя легкая 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 развиваться более тяжелая иммунная форма, гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа, с последующим тромбообразованием и тромбоэмболией в артерии головного мозга, легких, нижних конечностей и др. нередко с летальным исходом. В период лечения Флюксумом пациентов необходимо тщательно наблюдать. При длительном лечении число тромбоцитов следует определять перед началом терапии Флюксумом и 2 раза в неделю в течение первого месяца, а затем мониторинг числа тромбоцитов может быть более редким. С особой осторожностью следует назначать Флюксум® больным, 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 аналгезии или люмбальной пункции на фоне профилактического применения Флюксума, 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/аналгезии подобного типа на фоне профилактического применения Флюксума 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 Флюксума.

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.

Низкомолекулярные гепарины отличаются друг от друга по молекулярной массе и

специфической активности, дозам, поэтому не рекомендуется чередовать применение Флюксума с другими низкомолекулярными гепаринами в процессе лечения.

При появлении некроза кожи лечение Флюксумом необходимо прервать.

Влияние на способность управлять автотранспортом

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Флюксум® 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°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

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

Лаптева Б.Н.