

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

Амростак солофарм, 2,5 мг/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фондапаринукс натрия.

Каждый шприц содержит 2,5 мг фондапаринукса натрия в 0,5 мл раствора для внутривенного и подкожного введения.

Каждая ампула содержит 2,5 мг фондапаринукса натрия в 0,5 мл раствора для внутривенного и подкожного введения.

Вспомогательное вещество, наличие которого следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

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

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у взрослых пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как:

- перелом костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде;
- операции по замене коленного сустава;
- операции по замене тазобедренного сустава.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений (например, при онкологических операциях на органах брюшной полости).

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов нехирургического профиля при наличии факторов высокого риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания (например, при сердечной недостаточности, и/или острых респираторных расстройствах, и/или острым инфекционным или воспалительном заболевании).

Лечение острого коронарного синдрома:

- взрослые пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, которым не показано экстренное (в течение < 120 минут) инвазивное лечение (чрескожная коронарная реваскуляризация);
- взрослые пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) электрокардиограммы, получающие тромболитическую терапию или изначально не получавшие никакой другой реперфузионной терапии.

Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Ортопедическая и полосная хирургия

Рекомендованная доза препарата Амростак солофарм составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки после операции.

Начальную дозу вводят не ранее, чем через 6 часов после завершения операции, при условии надежного гемостаза.

Курс лечения должен продолжаться в течение периода повышенного риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, обычно до перевода пациента на амбулаторный режим, не менее 5–9 дней. Опыт показывает, что для пациентов, перенесших операцию по поводу перелома шейки бедра риск ВТЭО сохраняется более 9 дней после операции. Для таких пациентов должно быть рассмотрено продление профилактического применения препарата Амростак солофарм до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений

Рекомендованная доза препарата Амростак солофарм составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Изученная продолжительность лечения в этом случае составляет от 6 до 14 дней.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Рекомендованная доза препарата Амростак солофарм составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента из стационара, если она произошла ранее, чем через 8 дней.

Если пациенту предполагается проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне лечения препаратом Амростак солофарм, в ходе проведения ЧКВ следует вводить болюс нефракционированного гепарина (НФГ) согласно стандартной практике;

при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений у пациента и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата Амростак солофарм.

Время возобновления введения препарата Амростак солофарм после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение препаратом Амростак солофарм возобновлялось не ранее, чем через 2 часа после удаления катетера.

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Рекомендуемая доза препарата Амростак солофарм составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первую дозу препарата вводят внутривенно, последующие дозы вводятся подкожно. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента из стационара, если она произошла ранее, чем через 8 дней.

Если больному предполагается проведение непервичного ЧКВ на фоне лечения препаратом Амростак солофарм, в ходе проведения ЧКВ следует вводить болус НФГ согласно стандартной практике, при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у пациента и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата.

Время возобновления введения препарата Амростак солофарм после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение препаратом Амростак солофарм возобновлялось не ранее, чем через 3 часа после удаления катетера.

Пациенты, подвергающиеся аортокоронарному шунтированию (АКШ)

У пациентов, подвергающихся АКШ, по возможности, препарат Амростак солофарм не вводят в течение 24 часов до операции. Введение препарата может быть возобновлено через 48 часов после АКШ.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Рекомендуемая доза препарата Амростак солофарм составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Показанием к применению препарата Амростак солофарм в дозе 2,5 мг является острый, симптоматический, изолированный, спонтанный тромбоз поверхностных вен нижних конечностей, при котором протяженность пораженного участка составляет не менее 5 см, и соответствующее поражение было документировано на основании результатов ультразвукового исследования или других объективных методов. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и после исключения сопутствующего тромбоза глубоких вен или тромбоза поверхностных вен протяженностью не более 3 см от сафено-фemorального соустья. У пациентов с высоким

риском тромбоэмболических осложнений продолжительность лечения должна составлять не менее 30 дней и не более 45 дней. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после проведения соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции.

Пациенты с предстоящим хирургическим вмешательством или другими инвазивными процедурами

Пациенты с тромбозом поверхностных вен, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве или других инвазивных процедурах, по возможности, не должны получать Амростак солофарм в течение не менее 24 часов перед хирургической операцией. Применение фондапаринукса можно возобновить не менее чем через 6 часов после восстановления гемостаза.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Препарат Амростак солофарм следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, т. к. с возрастом снижается функция почек. У пожилых пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству, необходимо строго соблюдать время введения первой дозы препарата Амростак солофарм.

Пациенты с низкой массой тела

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии или инфаркта без или с подъемом сегмента ST

У пациентов с массой тела менее 50 кг имеется повышенный риск развития кровотечения. Скорость выведения фондапаринукса снижается при уменьшении массы тела. Препарат Амростак солофарм следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения препарата Амростак солофарм для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов с массой тела менее 50 кг не изучались, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозной тромбоэмболии

Не следует назначать препарат Амростак солофарм пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 20 до 50 мл/мин, дозу следует снизить до 1,5 мг один раз в сутки. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижение дозы не требуется.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта без или с подъемом сегмента ST

Применение препарата Амростак солофарм не рекомендовано для применения у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Не следует назначать препарат Амростак солофарм пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 20 до 50 мл/мин, дозу следует снизить до 1,5 мг один раз в сутки. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижение дозы не требуется. Безопасность и эффективность применения препарата Амростак солофарм в дозе 1,5 мг для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов данной группы не изучалась.

Пациенты с нарушением функции печени

Профилактика венозной тромбоэмболии и лечение нестабильной стенокардии или инфаркта без или с подъемом сегмента ST

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции доз препарата Амростак солофарм не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат Амростак солофарм следует назначать с осторожностью, так как применение данного препарата в этой группе пациентов не изучалось.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения препарата Амростак солофарм у пациентов тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучались, поэтому его применение у данной группы пациентов не рекомендуется.

Дети

Применение препарата Амростак солофарм не рекомендовано у детей в возрасте младше 17 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности.

Способ применения

Фондапаринукс натрия нельзя вводить внутримышечно.

Подкожное введение

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднебоковые поверхности передней брюшной стенки. Во избежание потери препарата не следует перед инъекцией удалять пузырьки воздуха из шприца. Игла должна вводиться на всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между большим и указательным пальцем; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Инструкция по технике подкожного введения препарата Амростак солофарм приведена в

разделе 6.6.

Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST)

Препарат Амростак солофарм вводится непосредственно в катетер или с использованием мини-контейнеров с 0,9 % раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится препарат. При использовании препарата Амростак солофарм в шприцах во избежание потери препарата не следует перед инъекцией удалять пузырьки воздуха из шприца. После инъекции катетер промыть достаточным количеством 0,9 % раствора натрия хлорида для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться в течение 1–2 минут.

Препарат Амростак солофарм предназначен для применения только под контролем врача. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после проведения соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фондапаринуксу натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Острый бактериальный эндокардит.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Амростак солофарм предназначен только для внутривенного и подкожного применения. Не применять внутримышечно!

Кровотечение

Фондапаринукс следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечения, например, с врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови (например, при количестве тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$), с обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, недавним внутричерепным кровоизлиянием, вскоре после офтальмологической операции или у особых групп пациентов.

К группам повышенного риска развития кровотечений на фоне применения антикоагулянтов относятся: пациенты старше 75 лет, пациенты с массой тела менее 50 кг, пациенты с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин).

Для профилактики ВТЭО не следует одновременно назначать фондапаринукс с

препаратами, которые могут увеличить риск кровотечения, такими, как дезирудин, фибринолитические средства, антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa, гепарин, гепариноиды, низкомолекулярные гепарины (НМГ) или антагонисты витамина К (АВК). Антитромбоцитарные лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л, сульфипиразон, тиклопидин или клопидогрел) и нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с осторожностью. Если их совместное применение необходимо, важен тщательный мониторинг.

ЧКВ и риск тромбирования проводникового катетера

У пациентов с ИМпST, подвергшихся первичному ЧКВ, не рекомендуется использовать фондапаринукс до и во время проведения процедуры ЧКВ. Аналогичным образом, не рекомендуется использовать фондапаринукс до и во время ЧКВ у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (НС/ИМбпST) с угрожающими жизни состояниями, требующими срочной реваскуляризации. Это пациенты с рефрактерной или рецидивирующей стенокардией, ассоциированной с динамическим отклонением сегмента ST, сердечной недостаточностью, угрожающими жизни аритмиями или гемодинамической нестабильностью.

У пациентов с НС/ИМбпST и ИМпST, перенесших непервичное ЧКВ, использование фондапаринукса в качестве единственного антикоагулянта во время ЧКВ не рекомендуется из-за повышенного риска тромбирования проводникового катетера. Поэтому в соответствии со стандартной практикой во время непервичного ЧКВ следует использовать введение дополнительного болюса НФГ.

Для лечения тромбоза поверхностных вен

Фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, повышающими риск развития кровотечений.

До начала лечения фондапаринуксом необходимо подтвердить наличие тромбоза поверхностных вен на расстоянии более 3 см от сафено-фemorального перехода, а сопутствующий тромбоз глубоких вен должен быть исключен с помощью компрессионного УЗИ или другого объективного метода обследования. Данных по применению фондапаринукса в дозе 2,5 мг у пациентов с тромбозом поверхностных вен с сопутствующим тромбозом глубоких вен или с тромбозом поверхностных вен в пределах 3 см от сафено-фemorального перехода нет.

Безопасность и эффективность фондапаринукса в дозе 2,5 мг не изучали в следующих группах: у пациентов с тромбозом поверхностных вен после склеротерапии или пациентов с осложненным течением после внутривенного введения; у пациентов с тромбозом

поверхностных вен в анамнезе в предыдущие 3 месяца; у пациентов с историей венозной тромбозомболической болезни в предшествующие 6 месяцев; у пациентов с активным злокачественным новообразованием.

При спинальной/эпидуральной анестезии

При проведении спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции у пациентов, перенесших большие ортопедические операции, на фоне применения препарата Амростак солофарм нельзя исключить возможность развития эпидуральных или спинальных гематом, которые могут приводить к длительному или постоянному параличу. Риск этих редких явлений может увеличиваться при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или одновременном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

Пожилые пациенты

Пожилые пациенты более подвержены риску кровотечения, чем остальная популяция. Поскольку функция почек обычно снижается с возрастом, у пожилых пациентов выведение фондапаринукса натрия может быть снижено, и, таким образом, экспозиция увеличена. Препарат Амростак солофарм у пожилых пациентов следует применять с осторожностью.

Низкая масса тела

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST

У пациентов с массой тела менее 50 кг имеется повышенный риск развития кровотечения. Скорость выведения препарата Амростак солофарм снижается при уменьшении массы тела. Препарат Амростак солофарм следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Нет достаточных клинических данных по применению препарата Амростак солофарм у пациентов с массой тела менее 50 кг, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Нарушение функции почек

Фондапаринукс, в основном, выводится почками.

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений

У пациентов при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин повышается риск кровотечений и венозных тромбозомболических осложнений, поэтому фондапаринукс следует применять с осторожностью. Нет достаточных клинических данных по применению препарата Амростак солофарм у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST

Имеются ограниченные клинические данные по применению фондапаринукса у пациентов при НС/ИМбпST и при ИМпST и клиренсом креатинина в диапазоне 20–30 мл/мин, поэтому, возможность применения у таких пациентов оценивается с точки зрения соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Амростак солофарм не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина в диапазоне 20–50 мл/мин доза должна быть снижена до 1,5 мг один раз в сутки.

Тяжелые нарушения функции печени

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST

Коррекция дозы при применении у данной группы пациентов не требуется. Однако в связи с дефицитом факторов свертывающей системы крови у пациентов с тяжелыми формами поражения печени повышается риск кровотечения, поэтому применять препарат Амростак солофарм следует с осторожностью.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Нет достаточных данных о применении фондапаринукса у данной группы. Поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Препарат Амростак солофарм следует применять с осторожностью у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) в анамнезе. Эффективность и безопасность препарата Амростак солофарм у пациентов с ГИТ II типа в отдельных клинических исследованиях не изучалась. Фондапаринукс не связывается с 4-ым тромбоцитарным фактором и обычно не вызывает перекрестных сывороточных реакций у пациентов с ГИТ II типа. Несмотря на это, получены редкие спонтанные сообщения о развитии ГИТ у пациентов, получавших фондапаринукс.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Риск развития кровотечения повышается при совместном применении фондапаринукса и препаратов, которые могут повышать риск развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях фондапаринукса натрия было показано, что его совместное назначение с пероральными антикоагулянтами (варфарином), ингибиторами тромбоцитов (ацетилсалициловой кислотой), нестероидными противовоспалительными препаратами (пироксикамом) и сердечными гликозидами (дигоксином) не влияет на фармакокинетику или фармакодинамику фондапаринукса натрия. Фондапаринукс натрия не влиял ни на активность варфарина, ни на время кровотечения в ходе лечения ацетилсалициловой кислотой или пироксикамом, ни на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина в равновесном состоянии.

Последующее лечение другим антикоагулянтом

Продолжение антикоагулянтной терапии гепарином или НМГ возможно через день после последней инъекции фондапаринукса.

При необходимости последующего лечения антагонистом витамина К лечение фондапаринуксом натрия продолжают до достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных о применении фондапаринукса у беременных женщин. Исследований на животных недостаточно, чтобы оценить влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовый период. Фондапаринукс не следует назначать беременным женщинам, если нет явной необходимости.

Лактация

В период применения препарата Амростак солофарм кормление грудью не рекомендуется. Фондапаринукс натрия выделяется с молоком у крыс; неизвестно, выделяется ли он с молоком у человека.

Фертильность

Данные о влиянии фондапаринукса натрия на фертильность человека отсутствуют. Исследования на животных не показали какого-либо влияния на фертильность.

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

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Нежелательные реакции распределены

в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Данные нежелательные реакции следует рассматривать в хирургическом и терапевтическом контексте в зависимости от показаний.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции у пациентов с обширными ортопедическими операциями на нижних конечностях и/или на органах брюшной полости	Нежелательные реакции у пациентов нехирургического профиля
Инфекции и инвазии	Редко: инфицирование послеоперационной раны	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто: послеоперационное кровотечение, анемия Нечасто: кровотечения* (носовое, из желудочно-кишечного тракта, кровохарканье, гематурия, гематома), пурпура, тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалии тромбоцитов, нарушение свертывания крови	Часто: кровотечения (гематома, гематурия, кровохарканье, кровоточивость десен) Нечасто: анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко: аллергическая реакция (включая очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакциях)	Редко: аллергическая реакция (включая очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакциях)
Нарушения метаболизма и питания	Редко: гипокалиемия	

Нарушения со стороны нервной системы	Редко: тревога, сонливость, вестибулярное расстройство, головокружение, головная боль, спутанное сознание	
Нарушения со стороны сосудов	Редко: гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко: одышка, кашель	Нечасто: одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто: тошнота, рвота Редко: боль в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто: повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени Редко: билирубинемия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: кожная сыпь, кожный зуд	Нечасто: кожная сыпь, кожный зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто: отек, периферический отек, лихорадка, выделения из раны Редко: загрудинные боли, слабость, приливы, боль в нижних конечностях, отек гениталий, гиперемия лица, синкопальное состояние	Нечасто: боли в грудной клетке

* В других исследованиях или в ходе пострегистрационного применения были зарегистрированы редкие случаи внутричерепных/внутримозговых кровоизлияний и забрюшинных кровотечений.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: + 374 10 23 16 82

Горячая линия: + 374 10 20 05 05, + 374 96 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26

Факс: +996 312 21 05 08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата Амростак солофарм, превышающие рекомендованные, могут привести к повышению риска кровотечения.

Лечение

Антидот фондапаринукса натрия неизвестен. В случае передозировки, сопровождающейся геморрагическими осложнениями, следует прекратить лечение и выяснить основную причину кровотечения. Необходимо принять решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежзамороженной плазмы крови, плазмаферез.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; другие антитромботические средства.

Код АТХ: B01AX05

Механизм действия

Фондапаринукс натрия является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса натрия является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную способность АТ III нейтрализовать фактор Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как

образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты.

Анти-Ха активность

Фармакодинамика/фармакокинетика фондапаринукса натрия определяется его концентрациями в плазме, выраженными через анти-Ха-факторную активность. Для калибровочной оценки анти-Ха активности может быть использован только фондапаринукс натрия, для этого не подходит международный стандарт гепарина или низкомолекулярные гепарины. Результатом такой калибровки является выражение концентрации фондапаринукса натрия в мг калибровочного фондапаринукса/литр.

Фармакодинамические эффекты

В дозе 2,5 мг фондапаринукс натрия не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) или протромбиновое время (ПВ)/МНО в плазме крови, ни на время кровотечения или фибринолитическую активность. Однако были получены редкие спонтанные сообщения об удлинении АЧТВ при применении фондапаринукса натрия в дозировке 2,5 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После подкожного введения фондапаринукс натрия полностью и быстро всасывается (абсолютная биодоступность 100 %). При однократном подкожном введении 2,5 мг фондапаринукс натрия молодым здоровым добровольцам максимальная концентрация в плазме крови (средняя $C_{\max} = 0,34$ мг/л) достигалась через 2 часа после введения дозы. Концентрации в плазме крови, составляющие половину вышеприведенной максимальной концентрации, достигались через 25 минут после введения.

У здоровых лиц пожилого возраста фармакокинетика фондапаринукса натрия является линейной в диапазоне доз 2–8 мг подкожно. При однократном введении в сутки равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 дня при увеличении в 1,3 раза значений $C_{\max}$ и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

Средние (CV %) фармакокинетические параметры равновесных концентраций фондапаринукса натрия у пациентов, перенесших операции по замене тазобедренного сустава и получавших фондапаринукс натрия подкожно в дозе 2,5 мг в сутки были: $C_{\max} - 0,39$ мг/л (31 %), $t_{\max} - 2,8$ час (18 %) и $C_{\min} - 0,14$ мг/л (56 %). У пациентов старшей возрастной группы, перенесших операции по поводу перелома тазобедренного сустава,

равновесные концентрации фондапаринукса натрия были: $C_{\max} = 0,50$ мг/л (32 %), $C_{\min} = 0,19$ мг/л (58 %).

Распределение

У здоровых добровольцев фондапаринукс натрия при внутривенном или подкожном введении, в основном, распределяется в крови и только в незначительной степени в межклеточной жидкости, поскольку кажущийся объем распределения в состоянии равновесия и нестабильном состоянии составлял 7–11 л. *In vitro* фондапаринукс натрия в высокой степени (не менее 98,6–97,0 % в диапазоне концентрации 0,5–2 мг/мл) и специфически связывается с АТ III. Связывание фондапаринукса натрия с другими белками плазмы, в том числе с тромбоцитарным фактором IV или эритроцитами незначительно.

Поскольку фондапаринукс натрия связывается с белками плазмы в незначительной степени, за исключением АТ III, взаимодействия с другими лекарственными препаратами за счет вытеснения из связи с белками не ожидается.

Метаболизм

In vivo метаболизм фондапаринукса натрия не был изучен, поскольку большая часть введенной дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой у пациентов с нормальной функцией почек. Признаки метаболизма фондапаринукса натрия и, в частности, образования активных метаболитов отсутствуют.

Фондапаринукс натрия не ингибирует изоферменты группы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4) *in vitro*. Поэтому не ожидается взаимодействия фондапаринукса натрия с другими лекарственными препаратами *in vivo* посредством ингибирования метаболизма, опосредованного системой CYP.

Элиминация

Фондапаринукс натрия на 64–77 % выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 17 часов у молодых здоровых лиц и около 21 часа – у здоровых пациентов пожилого возраста. У пациентов с нормальной функцией почек среднее значение клиренса фондапаринукса натрия составляет 7,82 мл/мин.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов хирургического профиля

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин) плазменный клиренс фондапаринукса натрия в 1,2–1,4 раза ниже у

пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) и в среднем в 2 раза ниже у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин). При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) плазменный клиренс фондапаринукса натрия примерно в 5 раз ниже, чем при нормальной функции почек. Терминальные значения $T_{1/2}$ фондапаринукса натрия составили 29 часов у пациентов с умеренной и 72 часа у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью соответственно. Фондапаринукс не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

В фармакокинетической модели использовались данные о пациентах с клиренсом креатинина менее 23,5 мл/мин, перенесших операции на нижних конечностях и получавших фондапаринукс натрия. В результате фармакокинетического моделирования было показано, что длительность действия фондапаринукса натрия у пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 30 мл/мин в дозе 1,5 мг в сутки или 2,5 мг через день соответствует таковому у пациентов с легкой и средней степенью тяжести нарушения функции почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин), получающих 2,5 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После однократного подкожного введения фондапаринукса натрия пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (функциональный класс В по классификации Чайлд-Пью) $C_{\max}$ и AUC снижались на 22 % и 39 % соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Более низкие концентрации фондапаринукса в плазме крови обусловлены уменьшением связывания с АТ III вследствие снижения активности АТ III в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью, что приводит к увеличению почечного клиренса фондапаринукса. В связи с этим ожидается, что концентрация несвязанного фондапаринукса останется неизменной у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, поэтому коррекции дозы с учетом фармакокинетики не требуется. Фармакокинетика фондапаринукса натрия при тяжелой степени печеночной недостаточности не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет, перенесших ортопедическую операцию, расчетный плазменный клиренс был в 1,2–1,4 раза ниже, чем у пациентов моложе 65 лет.

Пол

При коррекции дозы по массе тела не было обнаружено различий между полами.

Раса

В проспективных исследованиях не изучались фармакокинетические различия. Однако испытания, проводившиеся с участием здоровых лиц азиатского происхождения (Япония),

не выявили различий в фармакокинетическом профиле по сравнению с таковым у здоровых лиц европеоидной расы. Аналогично, не наблюдали различий в клиренсе фондапаринукса натрия между пациентами европеоидной и негроидной расы, перенесшими ортопедические операции.

Масса тела

Плазменный клиренс фондапаринукса натрия повышается пропорционально массе тела (повышение составляет 9 % на 10 кг).

Дети

Фармакокинетические параметры фондапаринукса натрия были охарактеризованы в фармакокинетическом анализе на основании данных забора крови у 24 детей. Назначение один раз в день 0,1 мг/кг подкожно у детей основано на аналогичной экспозиции фондапаринукса натрия, наблюдаемой у взрослых при введении рекомендуемых доз для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

0,01 М хлороводородная кислота или 0,005 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием данных по совместимости раствор препарата Амростак солофарм не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл в шприцы стеклянные стерильные, укупоренные плунжером, укомплектованные устройствами предохранительными или защитными этикетками для игл, или без устройств предохранительных или защитных этикеток для игл.

На каждый шприц наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся.

По 2 шприца в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной с пленкой полимерной или фольгой алюминиевой лакированной, или без пленки полимерной и фольги алюминиевой лакированной.

По 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 0,5 мл в ампулы из бесцветного стекла с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой или без кольца разлома, цветной точки и насечки. На ампулы может дополнительно наноситься одно, два или три цветных идентификационных кольца и/или двухмерный штриховой код, и/или буквенно-цифровая кодировка.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся.

По 5 или 10 ампул из стекла в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной с пленкой полимерной или фольгой алюминиевой лакированной, или без пленки полимерной и фольги алюминиевой лакированной, или в форме из картона для потребительской тары с ячейками для укладки ампул.

По 1 контурной ячейковой упаковке или форме из картона с 10 ампулами или по 2 контурные ячейковые упаковки или формы из картона с 5 ампулами вместе с листком-вкладышем и скарификатором ампульным или без него помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

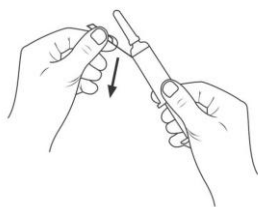
Инструкция по использованию защитной этикетки для иглы (при наличии)

Не вскрывая упаковку, проверьте целостность шприца, а также отсутствие жидкости в контурной ячейковой упаковке. Если Вы сомневаетесь в целостности шприца или его герметичности, возьмите другую упаковку.

Откройте контурную ячейковую упаковку.

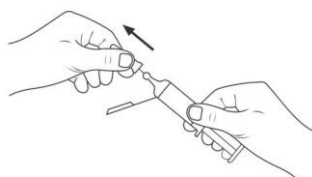
Проверьте содержание препарата в шприце.

1. *Внимание:* не снимайте защитный колпачок до изгиба защитной этикетки!



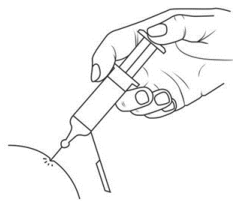
Согните защитную этикетку для иглы в сторону приблизительно на 90°.

2. Снимите защитный колпачок.

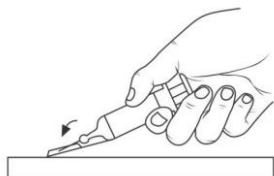


3.

Сделайте инъекцию, как обычно.



4.



Внимание: не закрепляйте иглу в защитную этикетку пальцами!

Одной рукой закрепите иглу путем размещения защитной этикетки на жесткой устойчивой поверхности. Затем нажмите на защитную этикетку.

5.



Согните защитную этикетку приблизительно на 90° до тех пор, пока игла со слышимым щелчком не окажется в пластиковой части защитной этикетки.

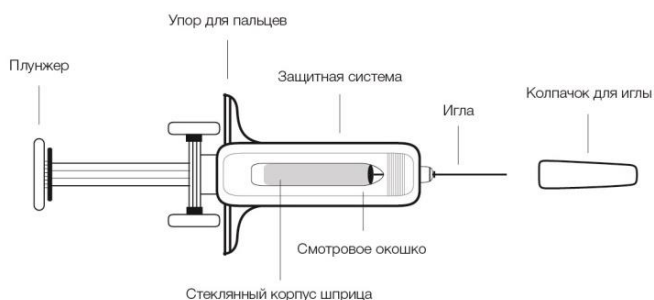
6.



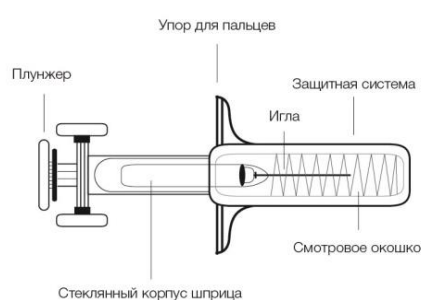
Утилизируйте одноразовый шприц с иглой в мусорный контейнер.

Инструкция по использованию устройства предохранительного (при наличии)

Внешний вид шприца перед применением



Внешний вид шприца после применения



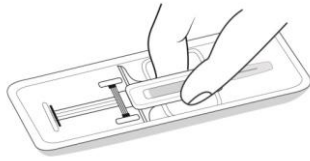
Техника подкожного введения

Не вскрывая упаковку, проверьте целостность шприца, а также отсутствие жидкости в контурной ячейковой упаковке. Если Вы сомневаетесь в целостности шприца или его герметичности, возьмите другую упаковку.

Откройте контурную ячейковую упаковку.

Проверьте содержание препарата в шприце.

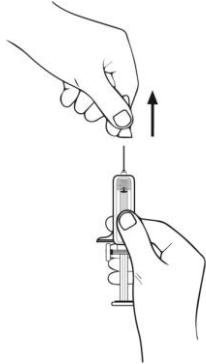
1.



Внимание: вынимая шприц из упаковки, не тяните шприц за плунжер или колпачок для иглы.

Выньте шприц из упаковки, как показано на рисунке.

2.



Внимание: не снимайте колпачок иглы, держась за плунжер или основание иглы.

Снимите колпачок иглы, как показано на рисунке, держась за защитную систему во избежание травмирования или изгиба иглы.

3.



Сделайте инъекцию, как обычно.

4.



Зажав корпус шприца между указательным и средним пальцами, надавите на плунжер вниз до упора, чтобы ввести весь раствор.

Внимание: раствор должен быть введен полностью для срабатывания защитной системы.

5.

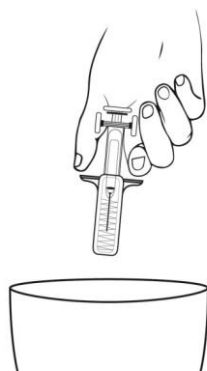


После завершения инъекции воспользуйтесь одним из предложенных вариантов:

- 1) Выньте иглу из места инъекции и отпустите плунжер. Дождитесь, пока защитная система полностью закроет иглу.
- 2) Не вынимая иглу из места инъекции, отпустите плунжер. Дождитесь, пока защитная система полностью закроет иглу.

Внимание: если защитная система не активировалась или активировалась частично – выбросьте шприц с незащищенной иглой. Поскольку игла не защищена, обратите особое внимание на то, чтобы избежать травм.

6.



Выбросьте шприц с защищенной иглой в мусорный контейнер.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000953)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амростак солофарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.