

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фондапаринукс ПСК, 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.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо 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 или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям на нижних конечностях, таким как:
 - при переломе костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде;
 - операции по замещению коленного сустава;
 - операции по замещению тазобедренного сустава.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на органах 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 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 воспалительным заболеванием).
- Лечение острого коронарного синдрома:

- у взрослых пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, которым не показано экстренное (в течение <120 минут) инвазивное лечение (чрескожная коронарная реваскуляризация);
- у взрослых пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, получающих тромболитическую терапию, или пациентов, изначально не получавших реперфузионную терапию.
- 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 у взрослых

Ортопедическая и полостная хирургия

Рекомендованная доза препарата Фондапаринукс ПСК составляет 2,5 мг 1 раз в сутки после операции.

Начальную дозу вводят не ранее, чем через 6 часов после завершения операции, при условии состоятельного 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, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу перелома костей тазобедренного сустава, продолжительность периода повышенного риска развития венозных тромбоэмболических осложнений превышает 9 дней после операции. Для таких пациентов должно быть принято решение о продлении профилактического применения препарата Фондапаринукс ПСК до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений

Рекомендованная доза препарата Фондапаринукс ПСК составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Продолжительность лечения в этом случае составляет от 6 до 14 дней.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у взрослых

Рекомендуемая доза препарата Фондапаринукс ПСК 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 Фондапаринукс ПСК, в ходе ЧКВ следует вводить нефракционированный гепарин, согласно стандартной практике, принятой в данном лечебном учреждении; при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у пациента, и то, что на уровень этого риска влияет, в том числе, и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата Фондапаринукс ПСК.

Время возобновления введения препарата Фондапаринукс ПСК после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение фондапаринуксом натрия возобновлялось не ранее, чем через 2 часа после удаления катетера.

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у взрослых

Рекомендуемая доза препарата Фондапаринукс ПСК составляет 2,5 мг подкожно 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 пациенту предполагается проведение не первичной ЧКВ на фоне лечения препаратом Фондапаринукс ПСК, в ходе ЧКВ следует вводить нефракционированный гепарин, согласно стандартной практике, принятой в данном лечебном учреждении; при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у пациента, и то, что на уровень этого риска влияет, в том числе, и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата Фондапаринукс ПСК.

Время возобновления введения препарата Фондапаринукс ПСК после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение фондапаринуксом натрия возобновлялось не ранее, чем через 3 часа после удаления катетера.

Пациенты, подвергающиеся аортокоронарному шунтированию (АКШ)

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

Лечение тромбоза поверхностных вен у взрослых

Рекомендуемая доза препарата Фондапаринукс ПСК составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Показанием к применению препарата Фондапаринукс ПСК 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 сафенофemorального соустья. У пациентов с высоким риском тромбозэмболических 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, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве или других инвазивных процедурах

Взрослые пациенты с тромбозом поверхностных вен, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве или других инвазивных процедурах, по возможности, не должны получать Фондапаринукс ПСК в течение не менее 24 часов перед хирургической операцией. Применение Фондапаринукса ПСК можно возобновить не менее чем через 6 часов после восстановления гемостаза.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью, поскольку с возрастом функция почек снижается (см. раздел 4.4). У пожилых пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, необходимо строго соблюдать время введения первой дозы фондапаринукса натрия.

Пациенты с низкой массой тела

Профилактика венозной тромбозэмболии 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 Фондапаринукс ПСК снижается при уменьшении массы тела. Препарат Фондапаринукс ПСК следует применять с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения препарата Фондапаринукс ПСК у пациентов с массой тела менее 50 кг не изучались, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозной тромбоэмболии

Не следует назначать препарат Фондапаринукс ПСК 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 миокарда без или с подъемом сегмента ST

Применение препарата Фондапаринукс ПСК не рекомендовано для применения у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Коррекции дозы не требуется у пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Не следует назначать препарат Фондапаринукс ПСК 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 данного препарата в дозе 1,5 мг не изучалась (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции доз препарата Фондапаринукс ПСК не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат Фондапаринукс ПСК следует назначать с осторожностью, так как применение данного препарата в этой группе пациентов не изучалось (см. разделы 4.4 и 5.2).

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения препарата Фондапаринукс ПСК у пациентов тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучались, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Дети

Применение препарата Фондапаринукс ПСК 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

Подкожная инъекция проводится так же, как и классическим шприцем.

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.

Препарат Фондапаринукс ПСК предназначен для применения только под контролем врача. Инструкция по технике подкожного введения препарата Фондапаринукс ПСК приведена в разделе 6.6.

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

Препарат Фондапаринукс ПСК вводится непосредственно в катетер или с применением мини-контейнеров с 0,9% раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится препарат. При применении препарата Фондапаринукс ПСК 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 применением мини-контейнеров инфузия должна проводиться в течение 1–2 минут.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Препарат Фондапаринукс ПСК предназначен для внутривенного и подкожного применения. Не применять внутримышечно!

Кровотечение

Фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечений по причине наследственных или приобретенных нарушений свертываемости крови (например, число тромбоцитов менее $50\ 000/\text{мм}^3$), заболеваний желудочно-кишечного тракта с изъязвлениями в активной фазе, недавно перенесенного внутричерепного кровоизлияния или оперативного вмешательства на головном, спинном мозге или органах зрения, а также в особых группах пациентов, как описано ниже.

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).

Не следует применять одновременно с фондапаринуксом натрия для профилактики венозных тромбозов препараты, под действием которых повышается риск кровотечения. К таким препаратам относятся дезирудин, фибринолитические средства, антагонисты гликопротеиновых рецепторов П2/3а тромбоцитов, гепарин, гепариноиды, низкомолекулярные гепарины (НМГ). При необходимости можно проводить сопутствующую терапию антагонистом витамина К в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 4.5. Антитромбоцитарные лекарственные средства (ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол, сульфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел) и нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с осторожностью. В случае крайней необходимости в сопутствующем применении таких препаратов требуется тщательное наблюдение за пациентом.

ЧКВ и риск тромбообразования в проводниковых катетерах

Не рекомендуется применение фондапаринукса натрия непосредственно перед проведением и во время проведения первичных ЧКВ у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Аналогичным образом у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в ситуациях, угрожающих жизни, вызывающих необходимость в экстренной реваскуляризации, не рекомендуется применять фондапаринукс натрия перед ЧКВ и во время него. Это пациенты с рефрактерной или рецидивирующей стенокардией, связанной с динамическим отклонением сегмента ST, сердечной недостаточностью, угрожающими жизни аритмиями или гемодинамической нестабильностью.

Монотерапия фондапаринуксом натрия не рекомендуется у пациентов при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без подъема сегмента ST и при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST во время не первичного ЧКВ ввиду повышенного риска образования тромбов в проводниковых катетерах. Поэтому согласно стандартной практике лечения, следует оценить возможность сочетанного назначения нефракционированного гепарина.

Тромбоз поверхностных вен

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

До начала лечения фондапаринуксом натрия необходимо подтвердить наличие тромбоза поверхностных вен на расстоянии более 3 см от сафенофemorального перехода, а сопутствующий тромбоз глубоких вен должен быть исключен с помощью компрессионного

ультразвукового исследования (УЗИ) или другого объективного метода обследования.

Данных по применению фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг у пациентов с тромбозом поверхностных вен и сопутствующим тромбозом глубоких вен или с тромбозом поверхностных вен в пределах 3 см от сафенофemorального перехода нет.

Эффективность и безопасность Фондапаринукса ПСК в дозе 2,5 мг не изучалась у следующих групп пациентов: пациенты с тромбозом поверхностных вен после склеротерапии или осложнений в интравенозном русле, пациенты с тромбозом поверхностных вен в анамнезе в предыдущие 3 месяца, пациенты с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе в предыдущие 6 месяцев или пациенты, имеющие активную злокачественную опухоль (см. раздел 4.2).

Спинномозговая/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция

При применении препарата Фондапаринукс ПСК одновременно с проведением спинномозговой/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции, при проведении «больших» ортопедических операций нельзя исключить возможность появления эпидуральных или спинальных гематом, которые могут приводить к длительному или постоянному параличу. Риск этих редких явлений может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или одновременном введении 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 Фондапаринукс ПСК у пожилых пациентов следует применять с осторожностью.

Низкая масса тела

Профилактика венозных тромбоэмболических 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 фондапаринукса натрия снижается при уменьшении массы тела. Препарат Фондапаринукс ПСК следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Нет достаточных клинических данных по применению фондапаринукса натрия 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 тромбоэмболических осложнений

У пациентов при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, повышается риск кровотечений и венозных тромбоэмболических осложнений, поэтому фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью. Нет достаточных клинических данных по применению фондапаринукса натрия 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 натрия у пациентов при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без подъема сегмента ST, и при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, 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

Фондапаринукс ПСК не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина в диапазоне от 20 до 50 мл/мин доза должна быть снижена до 1,5 мг один раз в сутки. Эффективность и безопасность применения дозы 1,5 мг не изучалась.

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 развития кровотечения, поэтому применять препарат Фондапаринукс ПСК у таких пациентов следует с осторожностью.

Лечение тромбоза поверхностных вен

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

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Препарат Фондапаринукс ПСК следует применять с осторожностью у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе. До настоящего времени не проводились специальные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Фондапаринукс ПСК у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа. Были получены редкие сообщения о развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов, получавших фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия

не связывается с 4-ым тромбоцитарным фактором и не имеет перекрестных сывороточных реакций у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа.

Достоверной связи между применением препарата и развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении не установлено.

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 кровотечения увеличивается при одновременном применении фондапаринукса и препаратов, которые могут повышать риск кровотечения (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях фондапаринукса натрия было показано, что его совместное назначение с пероральными антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (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.

Последующая терапия другими антикоагулянтами

Если требуется назначение гепарина или НМГ в процессе последующего лечения, первую инъекцию этих препаратов, как правило, следует делать через день после последней инъекции фондапаринукса.

Если требуется последующее лечение антагонистом витамина К, лечение фондапаринуксом следует продолжать до достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Фондапаринукс выделяется с молоком у крыс, однако неизвестно, выделяется ли фондапаринукс с молоком у человека. Во время лечения препаратом Фондапаринукс ПСК кормление грудью не рекомендуется.

Фертильность

Нет данных о влиянии фондапаринукса натрия на фертильность у человека. В доклинических исследованиях не было показано 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 работать с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями при применении фондапаринукса натрия являются кровотечения (включая редкие случаи внутричерепных/внутримозговых и забрюшинных кровоизлияний/ кровотечений)) и анемия. Следует с осторожностью применять фондапаринукс натрия у пациентов с повышенным риском кровотечений (см. раздел 4.4).

Безопасность фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг изучалась у 3595 пациентов, перенесших ортопедические операции, при применении до 9 дней, у 327 пациентов, перенесших операции по поводу перелома бедра, при применении до 4 недель, у 1407 пациентов, перенесших операции на брюшной полости, при применении до 9 дней, у 425 нехирургических пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений при применении до 14 дней, у 10 057 пациентов, проходящих лечение нестабильной стенокардии или острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и у 6036 пациентов, находящихся на лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Редко	Инфицирование послеоперационной раны
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Анемия, послеоперационное кровотечение, маточное кровотечение*, кровохарканье, гематурия, гематома, кровоточивость десен, пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, гемартроз*, глазное кровотечение*, синяк
	Нечасто	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалия тромбоцитов, нарушения свертываемости
	Редко	Забрюшинное кровотечение*, кровотечение из печени*, внутричерепное/внутримозговое кровотечение*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Редко	Аллергические реакции (включая очень редкие сообщения о ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакциях)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Редко	Гипокалиемия, повышение уровня небелкового азота в крови**
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечасто	Головная боль
	Редко	Тревога, спутанность сознания, головокружение, пространственная дезориентация, сонливость
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Редко	Артериальная гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нечасто	Одышка
	Редко	Кашель
	Нечасто	Тошнота, рвота

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Редко	Боль в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	Аномальные результаты печеночных проб, повышение активности ферментов печени в крови
	Редко	Билирубинемия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечасто	Кожная сыпь, кожный зуд
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Нечасто	Отек, лихорадка, периферический отек, боль, боль в груди, выделения из раны
	Редко	Реакции в месте инъекции, боль в нижних конечностях, утомляемость, гиперемия (приливы), синкопальные состояния, отек гениталий

* - Нежелательные реакции возникали при применении фондапаринукса натрия в более высоких дозах (более 2,5 мг/0,5 мл).

** - Небелковый азот крови включает азот мочевины, аминокислот, мочевой кислоты и т.д.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата Фондапаринукс ПСК, превышающие рекомендованные, могут привести к повышению риска кровотечения.

Лечение

Антидот к фондапаринуксу неизвестен. Передозировка, осложненная кровотечением, должна вести к отмене препарата Фондапаринукс ПСК и к поиску первичной причины. Необходимо принять решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы, плазмаферез.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; другие антитромботические средства.

Код АТХ: B01AX05.

Механизм действия

Фондапаринукс – синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Ха). Его антитромботическое действие основано на селективном антитромбин III (АТ III)-опосредованном ингибировании фактора Ха. Благодаря селективному связыванию с АТ III фондапаринукс повышает (примерно в 300 раз) активность АТ III-опосредованной нейтрализации фактора Ха. Нейтрализация фактора Ха приводит к прерыванию каскада реакций системы коагуляции и подавляет синтез тромбина и образование тромбов. Фондапаринукс не инактивирует напрямую тромбин (фактор II) и не оказывает влияния на тромбоциты.

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)/международное нормализованное отношение (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 фондапаринукса натрия в состоянии равновесия у пациентов, перенесших субституционные операции на тазобедренном суставе и получавших препарат Фондапаринукс ПСК подкожно в дозе 2,5 мг в сутки были: $C_{\max}$ – 0,39 мг/л (31 %), время достижения $C_{\max}$ ($t_{\max}$) – 2,8 ч (18 %) и минимальная концентрация в плазме ($C_{\min}$) – 0,14 мг/л (56 %). У пациентов пожилого возраста, 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 %).

У пациентов с симптомами тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии, получавших фондапаринукс натрия 5 мг (при массе тела менее 50 кг), 7,5 мг (при массе тела от 50 до 100 кг) и 10 мг (при массе тела более 100 кг) подкожно 1 раз в сутки; регистрировались сходные значения максимальных и минимальных равновесных концентраций в плазме при подборе доз в соответствии с массой тела во всех весовых категориях. Максимальные равновесные концентрации препарата в плазме крови варьировались от 1,20 мг/л до 1,26 мг/л. Средние минимальные равновесные концентрации в плазме у этих пациентов варьировались от 0,46 мг/л до 0,62 мг/л.

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 94 %) и специфически связывается с антитромбином III (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.

Биотрансформация

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

ождается взаимодействия фондапаринукса натрия с другими лекарственными препаратами *in vivo* посредством ингибирования метаболизма, опосредованного системой CYP.

Элиминация

Фондапаринукс 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 пожилых здоровых лиц. У пациентов с нормальной функцией почек среднее значение клиренса фондапаринукса натрия составляет 7,82 мл/мин.

Особые группы пациентов

Лица 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.

Почечная недостаточность

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений 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 <23,5 мл/мин, перенесших операции на нижних конечностях и получавших фондапаринукс натрия. В результате фармакокинетического моделирования было показано, что применение фондапаринукса натрия у пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 30 мл/мин в дозировке 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 препарата в сутки.

Вследствие ограниченности имеющихся к настоящему времени данных препарат Фондапаринукс ПСК не должен применяться у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

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. Снижение концентрации фондапаринукса натрия в плазме объясняется уменьшением связывания с АТ III из-за сниженного уровня этого фермента в плазме у пациентов с нарушением функции печени, в результате чего увеличивается выведение фондапаринукса натрия почками.

Фармакокинетика фондапаринукса натрия при тяжелой степени печеночной недостаточности не изучалась (см. разделы 4.2 и 4.4).

Масса тела

Плазменный клиренс фондапаринукса увеличивается с увеличением массы тела (на 9 % на каждые 10 кг).

Влияние пола

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

Раса

Запланированных исследований фармакокинетических различий не проводилось, однако в испытаниях, 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.

Дети

Применение фондапаринукса натрия для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, лечения ТПВ или лечения острого коронарного синдрома в этой возрастной группе не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксид раствор 0,005 М (для коррекции pH)

Хлороводородной кислоты раствор 0,01 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2,5 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (шприц в пачке) при температуре не выше 25°C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл в стерильные шприцы из бесцветного стекла I гидролитического класса, снабженные иглой, укупоренные плунжерами из бромбутилкаучука, покрытые силиконом, с системой защиты иглы или без нее. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 или 5 шприцев в полимерный поддон из пленки ПВХ с покрытием бумагой или без покрытия.

По 1 шприцу в блистер из пленки ПВХ с покрытием бумагой или без покрытия.

По 2 поддона по 5 шприцев или 10 поддонов по 1 шприцу или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку или в пачку из картона гофрированного.

На пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Инструкция по введению препарата

Препарат Фондапаринукс ПСК 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.

Инструкция по самостоятельному введению путем подкожной инъекции приведена ниже, а также включена в листок-вкладыш.

Необходимо оценить внешний вид препарата перед введением.

Парентеральные растворы перед введением следует внимательно осматривать на предмет наличия твердых частиц и изменения цвета.

Подкожная инъекция проводится так же, как и классическим шприцем.

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 пальцами; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Инструкция по использованию

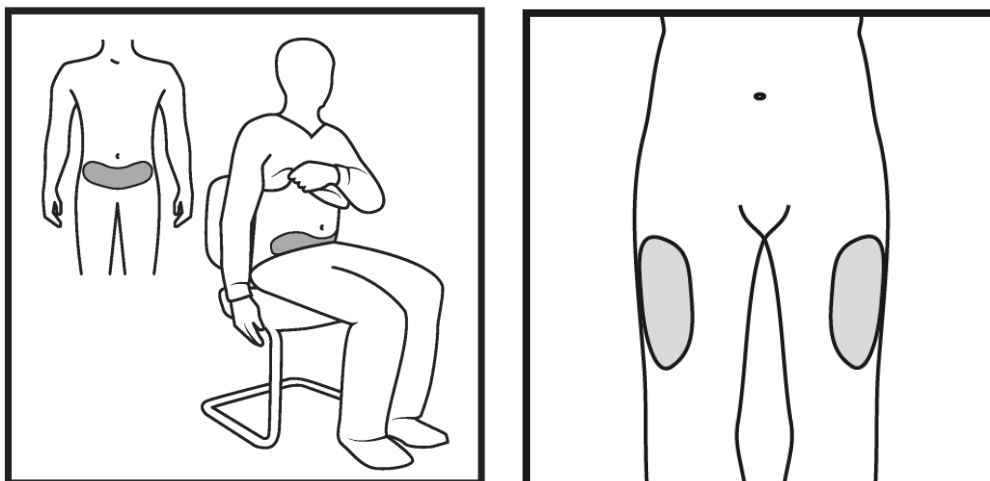
1. Предохранитель иглы.
2. Поршень.
3. Держатель.



Техника подкожного введения

1. Следует принять положение «сидя» или «лежа».

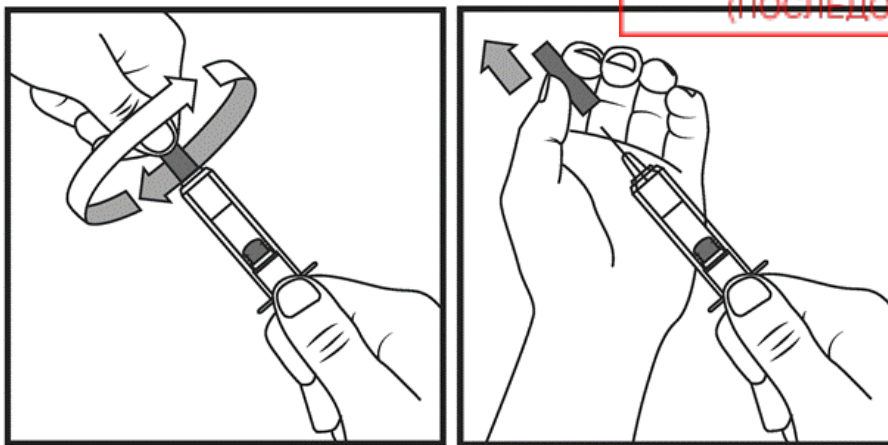
Выберите место в нижней части живота, как минимум 5 см ниже пупка. Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки поочередно (это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции). Допускается введение в бедро.



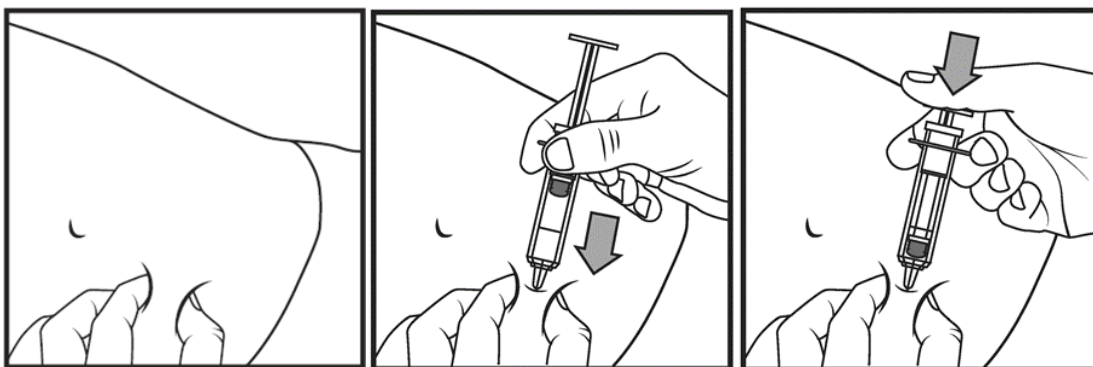
2. Снимите защитный колпачок, сначала прокрутив, а затем потянув его по прямой линии от тела шприца.

Примечание: не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта открытой иглы с любыми поверхностями.

Допускается появление пузырьков воздуха, не следует удалять их из шприца перед инъекцией.



3. Держите шприц крепко. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в защемленную складку кожи, которую необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения раствора. Затем аккуратно удаляют иглу. Не следует растирать место введения препарата после инъекции



4. После выполнения инъекции при наличии на использованный шприц устанавливается система защиты: удерживая использованный шприц в одной руке за защитный корпус, другой рукой требуется нажать на поршень шприца еще раз для выдвижения защиты иглы.

После этого шприц необходимо утилизировать в соответствии с обычной процедурой утилизации медицинских отходов.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000780)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

13.05.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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