

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ, 1,5 мг/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фондапаринукс натрия.

Каждый мл раствора содержит 5 мг фондапаринукса натрия.

ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ, 1,5 мг/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый предварительно заполненный шприц объёмом 0,3 мл содержит 1,5 мг фондапаринукса натрия.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый предварительно заполненный шприц объёмом 0,5 мл содержит 2,5 мг фондапаринукса натрия.

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 почти прозрачный от бесцветного до слегка желтоватого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

• Препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ показан к применению при: Профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у взрослых пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям на нижних конечностях, таким как:

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

- Профилактике ВТЭО у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на органах брюшной полости, при наличии факторов риска тромбозмболических осложнений (например, при онкологических операциях на органах брюшной полости).
- Профилактике ВТЭО 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 (ИМпST) электрокардиограммы, получающих тромболитическую терапию, или изначально не получавшие никакой другой реперфузионной терапии.
- Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен (ТПВ) нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений

Ортопедическая и полостная хирургия

Рекомендуемая доза препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ составляет 2,5 мг один раз в сутки для введения путем подкожной инъекции. Начальную дозу вводят не ранее чем через 6 часов после завершения операции при условии надежного гемостаза. Лечение следует продолжать в течение периода повышенного риска развития ВТЭО, обычно до перевода пациента на амбулаторный режим, но 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 ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбозмболических осложнений

Рекомендуемая доза препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ составляет 2,5 мг один раз в сутки для введения путем подкожной инъекции. Изученная продолжительность лечения в этом случае составляет от 6 до 14 дней.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Рекомендуемая доза препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ составляет 2,5 мг один раз в сутки для введения путем подкожной инъекции. 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.

Согласно общепринятой практике, если пациенту предполагается проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне лечения фондапаринуксом натрия, в ходе его проведения следует вводить болюс нефракционированного гепарина (НФГ), при этом необходимо учитывать риск развития кровотечения и время, прошедшее с момента введения последней дозы фондапаринукса натрия.

Время возобновления введения фондапаринукса натрия 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

Рекомендуемая доза препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ составляет 2,5 мг один раз в сутки для введения путем подкожной инъекции. 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.

Согласно общепринятой практике, если пациенту предполагается проведение не первичного ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом натрия, в ходе его проведения следует вводить болюс НФГ, при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата.

Время возобновления введения фондапаринукса натрия 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.

У пациентов, подвергающихся аортокоронарному шунтированию, по возможности фондапаринукс натрия не вводят в течение 24 часов до операции. Введение фондапаринукса натрия может быть возобновлено через 48 часов после аортокоронарного шунтирования.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Рекомендуемая доза препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ составляет 2,5 мг один раз в сутки для введения путем подкожной инъекции. Показанием к применению препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ в дозе 2,5 мг является острый, симптоматический, изолированный, спонтанный ТПВ нижних конечностей, при котором протяженность пораженного участка составляет не менее 5 см, диагностированное на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) или других объективных методов. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и после исключения сопутствующего ТГВ или ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального соустья. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений продолжительность лечения должна составлять не менее 30 и не более 45 дней. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением врача и только после проведения соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции.

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ следует применять с осторожностью, поскольку с возрастом функция почек снижается (см. раздел 4.8). У пожилых пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству, необходимо строго соблюдать время введения первой дозы препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ.

Пациенты с почечной недостаточностью

При профилактике венозной тромбоэмболии и лечении тромбоза поверхностных вен препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 20 до 50 мл/мин, дозу препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ следует снизить до 1,5 мг один раз в сутки. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы не требуется (см. разделы 4.3. и 4.8). Безопасность и эффективность применения фондапаринукса натрия в дозе 1,5 мг для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов данной группы не изучались.

При лечении нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

- При профилактике венозной тромбоэмболии и лечении нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST

Коррекции дозы у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ следует применять с осторожностью, так как эта группа пациентов не изучалась (см. разделы 4.4. и 5.2.).

- При лечении тромбоза поверхностных вен

У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности эффективность и безопасность применения фондапаринукса натрия не изучались, поэтому применение препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ у данной группы пациентов не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ у детей в возрасте от 0 до 17 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно или подкожно. Фондапаринукс натрия нельзя вводить внутримышечно.

Подкожное введение

Фондапаринукс натрия вводится глубоко подкожно в положении пациента лежа или сидя. 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 глубоко на всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между большим и указательным пальцем; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Внутривенное введение (только первая доза при лечении ИМnST)

При внутривенном введении препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ вводится непосредственно в катетер или при использовании мини-контейнера с 0,9 % раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится препарат. После инъекции катетер необходимо 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.

Инструкции по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата см. в разделе 6.6.

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 <20 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Фондапаринукс натрия предназначен только для подкожного или внутривенного введения. Его нельзя вводить внутримышечно.

ЧКВ и риск тромбирования проводникового катетера

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

У пациентов с НС/ИМбпСТ и ИМпСТ, перенесших непервичное ЧКВ, использование фондапаринукса натрия 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 натрия необходимо подтвердить наличие ТПВ на расстоянии более 3 см от сафено-фemorального перехода, а сопутствующий ТГВ должен быть исключен с помощью компрессионного УЗИ или другого объективного метода обследования. Данных по применению фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг у пациентов с ТПВ с сопутствующим ТГВ или с ТПВ в пределах 3 см от сафено-фemorального перехода нет. Безопасность и эффективность фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг не изучали в следующих группах пациентов: с ТПВ после склеротерапии или с осложнением после внутривенного введения; с ТПВ в предыдущие 3 месяца; с венозным тромбоэмболизмом в предшествующие 6 месяцев; 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 фондапаринукса натрия 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.

Лица пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста более подвержены риску развития кровотечений, чем остальная популяция. Поскольку функция почек обычно снижается с возрастом, у пациентов пожилого возраста выведение фондапаринукса натрия может быть снижено, что увеличивает его экспозицию. Фондапаринукс натрия у пациентов пожилого возраста следует применять с осторожностью.

Пациенты с низкой массой 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, что требует осторожного применения 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фондапаринукс натрия выводится в основном почками.

- *Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений*

У пациентов при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин повышается риск кровотечений и ВТЭО, 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 с НС/ИМбпST и ИМпST, и клиренсом креатинина 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 натрия 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. Безопасность и эффективность данной дозы у пациентов этого профиля не изучались.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

- *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 фондапаринукс натрия у таких пациентов следует с осторожностью.

- *Лечение тромбоза поверхностных вен*

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

Пациенты с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ)

Фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью у пациентов с ГИТ в анамнезе. Эффективность и безопасность фондапаринукса натрия у пациентов с ГИТ II типа в отдельных клинических исследованиях не изучались. Фондапаринукс натрия не связывается с IV 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 натрия.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, т.е., по сути, не содержит натрия.

Дети

Препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ не показан к применению у пациентов младше 17 лет.

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.

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

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

Данные о применении фондапаринукса натрия у беременных женщин ограничены. Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно, чтобы оценить влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовый период.

Фондапаринукс натрия не следует назначать беременным женщинам за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Применение фондапаринукса натрия не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении фондапаринукса натрия в грудное молоко (подробно см. раздел 5.3.).

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 влиянию фондапаринукса натрия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее часто сообщаемым серьезным нежелательным реакциям, связанным с применением фондапаринукса натрия, относятся геморрагические осложнения (кровотечения различной локализации, включая редкие случаи внутричерепных/внутримозговых и забрюшинных кровотечений). Фондапаринукс натрия следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском развития кровотечений (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

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).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органый класс	Частота	Нежелательная реакция у пациентов с обширными ортопедическими операциями на нижних конечностях и/или на органах брюшной полости	Нежелательная реакция у пациентов нехирургического профиля
Инфекции и инвазии	Редко	Инфицирование послеоперационной раны	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Послеоперационное кровотечение, анемия	Кровотечения (гематома, гематурия, кровохарканье, кровоточивость десен)
	Нечасто	Кровотечения* (носовое, из желудочно-кишечного тракта, кровохарканье, гематурия, гематома), пурпура, тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалии тромбоцитов, нарушения свертывания крови	Анемия
Нарушения со стороны	Редко	Аллергическая реакция (в том числе очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке,	Аллергическая реакция (в том числе очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке,

иммунной системы		анафилактикоидной / анафилактической (реакциях)	анафилактикоидной / 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	Нечасто		Одышка
	Редко	Одышка, кашель	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота, рвота	
	Редко	Боль в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции печени, повышение активности печеночных ферментов	
	Редко	Гипербилирубинемия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь, кожный зуд	Кожная сыпь, кожный зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Отек, периферический отек, лихорадка, выделения из раны	Боли в грудной клетке
	Редко	Загрудинные боли, слабость, приливы, боль в нижних конечностях, отек гениталий, гиперемия лица, синкопальное состояние	

Примечание: * – 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 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.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы фондапаринукса натрия, превышающие рекомендуемые, могут привести к повышению риска кровотечения.

Лечение

Антидот к фондапаринуксу 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 свежезамороженной плазмы, 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 усиливает (примерно в 300 раз) исходную способность АТ III нейтрализовать фактор Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и подавляет как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не взаимодействует с тромбоцитами.

Фармакодинамические эффекты

Фондапаринукс натрия в дозе 2,5 мг не влияет на показатели коагуляционных тестов, таких как: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) или протромбиновое время (ПВ)/МНО в плазме крови, а также на время кровотечения или фибринолитическую активность. Однако были получены редкие спонтанные сообщения об удлинении АЧТВ.

Фондапаринукс натрия не дает перекрестных реакций с сывороткой крови пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией. Однако были получены редкие спонтанные сообщения о ГИТ у пациентов, получавших фондапаринукс натрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Изучение фармакокинетики фондапаринукса натрия основано на измерении его концентрации в плазме крови, определяемой количественно по анти-Ха активности. Для калибровки анализа

анти-Ха активности можно использовать только фондапаринукс натрия (международные стандарты гепарина или низкомолекулярного гепарина для этого не подходят). Полученные значения концентрации фондапаринукса натрия выражаются в миллиграммах (мг).

Абсорбция

После подкожного введения фондапаринукс натрия полностью и быстро всасывается (абсолютная биодоступность 100 %). При однократном подкожном введении 2,5 мг фондапаринукса натрия молодым здоровым добровольцам максимальная концентрация в плазме крови (средняя максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) составила 0,34 мг/л) достигалась через 2 часа после введения. Концентрация в плазме крови, составляющая половину средних значений $C_{\max}$, достигалась через 25 минут после введения.

У здоровых лиц пожилого возраста фармакокинетика фондапаринукса натрия линейная 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 %), $T_{\max}$ (время достижения $C_{\max}$) – 2,8 часа (18 %) и минимальная концентрация в плазме ($C_{\min}$) – 0,14 мг/л (56 %). У пациентов старшей возрастной группы, перенесших операции по поводу перелома шейки бедра, равновесные концентрации фондапаринукса натрия были: $C_{\max}$ – 0,50 мг/л (32 %), $C_{\min}$ – 0,19 мг/л (58 %).

Распределение

Объем распределения фондапаринукса натрия ограничен, составляя 7–11 литров. *In vitro* фондапаринукс натрия высокоспецифично связывается с АТ III, концентрация которого в плазме крови зависит от дозы (от 98,6 % до 97,0 % в диапазоне концентраций 0,5–2 мг/л). 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 неизмененном виде почками у пациентов с нормальной функцией почек. Признаки метаболизма фондапаринукса натрия и, в частности, образования активных метаболитов, отсутствуют.

Фондапаринукс натрия не ингибирует ферменты 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 на 64–77 % выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 17 часов у молодых здоровых лиц, и около 21 часа у здоровых пациентов пожилого возраста.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Выведение фондапаринукса натрия у пациентов пожилого возраста замедляется в связи с возможным снижением функции почек. 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

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >80 мл/мин), перенесшими ортопедическую операцию, 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. Соответствующие значения конечного периода полувыведения составили 29 ч у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и 72 ч у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Масса тела

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

Пол

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

Раса

В проспективных исследованиях не изучались фармакокинетические различия. Однако наблюдения с участием здоровых лиц азиатского происхождения (Япония) не выявили фармакокинетических различий со здоровыми лицами европеоидной расы. Аналогично не наблюдали различий в клиренсе фондапаринукса натрия между пациентами европеоидной и негроидной расы, перенесшими ортопедические операции.

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. 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 натрия. В связи с этим ожидается, что концентрация несвязанного фондапаринукса натрия 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксида раствор 0,01 М (для коррекции pH)

Хлороводородной кислоты раствор 0,005 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.
Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

0,3 или 0,5 мл в шприцы из нейтрального бесцветного стекла 1-ого гидролитического класса, с градуировкой или без нее, снабженные иглой, укупоренной резиновой пробкой из полиизопрена, шприцы снабжены уплотнителем поршня из бромбутилкаучука, упором для пальцев из полипропилена или полистирола или без него и штоком поршня из полипропилена или полистирола.

На каждый шприц наклеивают этикетку.

1, 2, 5 предварительно заполненных шприцев помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной, герметично укрытую многослойным комбинированным материалом на основе бумаги и фольги алюминиевой или пленки полимерной, или без нее.

10 контурных ячейковых упаковок по 1 шприцу, или 5 контурных ячейковых упаковок по 2 шприца, или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 шприцов вместе с листком – вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Инструкция по введению препарата

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

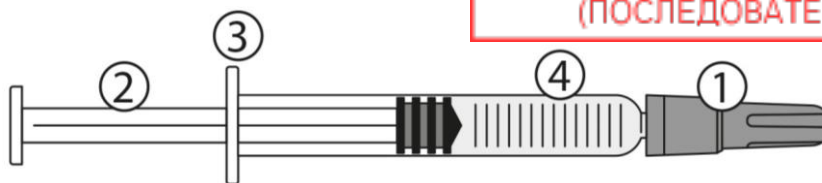
Инструкция по самостоятельному введению путем подкожной инъекции приведена ниже, а также включена в листок-вкладыш.

Необходимо оценить внешний вид препарата перед введением.

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

Инструкция по использованию

Предварительно заполненный шприц с препаратом ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ представлен на рисунке ниже:



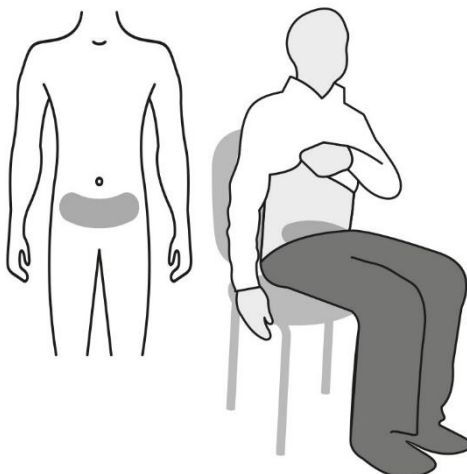
Обозначения:

1. Защитный колпачок.
2. Поршень.
3. Упор для пальцев.
4. Цилиндр с градуировкой.

Техника подкожного введения препарата

Шаг 1. Примите положение «сидя» или «лежа». Выберите место в нижней части живота как минимум на 5 см ниже пупка.

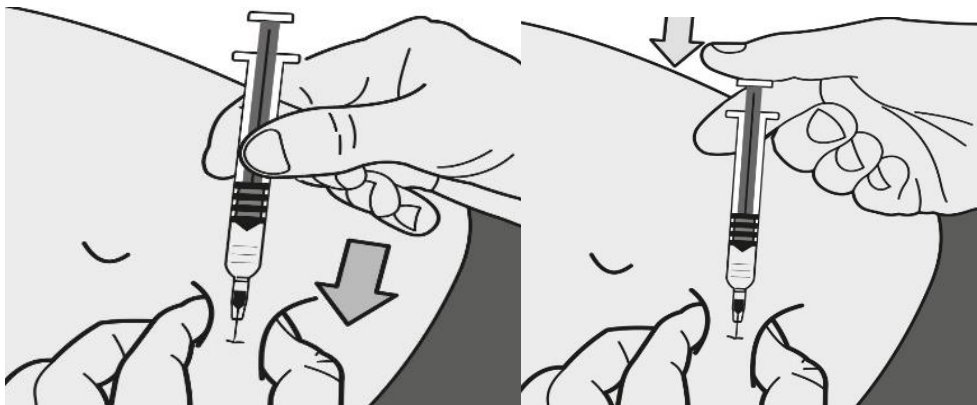
Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки поочередно (это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции). Допускается введение в бедро.



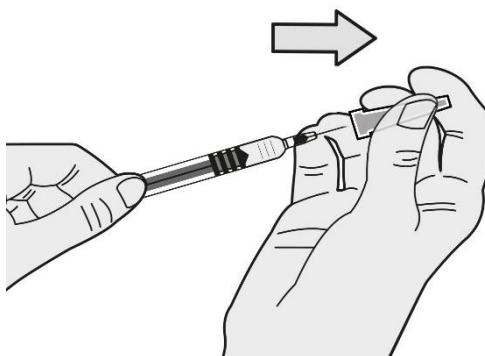
Шаг 2. Снимите защитный колпачок со шприца, сначала прокрутив его, а затем потянув по прямой линии от тела шприца. Не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта открытой иглы с любыми поверхностями. Допускается появление пузырьков воздуха, не следует удалять их из шприца перед инъекцией во избежание потери части препарата.



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



Шаг 4. После выполнения инъекции иглу шприца нужно вновь закрыть защитным колпачком и утилизировать шприц в соответствии с обычной процедурой утилизации медицинских отходов.



Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала
Алексеева, д. 50

Тел.: 8-800-250-02-05; +7 (495) 780-00-70

E-mail по вопросам безопасности и эффективности ЛП: safety@velpharm-m.ru

E-mail по вопросам качества готовой продукции: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ ВЕЛФАРМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).