

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ, 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.

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 бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ показан к применению при:

- профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся обширным ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как:
 - переломы костей таза, включая длительную профилактику после операций, связанных с этим видом переломов;
 - операции по замене коленного сустава;
 - операции по замене тазобедренного сустава;
- профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений (например, при онкологических операциях на органах брюшной полости);
- профилактике 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);
- лечении острого коронарного синдрома:
 - взрослые пациенты с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) 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;

- лечении 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 тромбоэмболических осложнений

Ортопедическая и полостная хирургия

Рекомендуемая доза фондапаринукса натрия 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, пока повышен риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (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 фондапаринукса натрия до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений

Рекомендуемая доза препарата фондапаринукса натрия 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 НС с ИМбнST

Рекомендуемая доза фондапаринукса натрия 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 раньше этого срока.

Согласно общепринятой практике, если пациенту предполагается проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне лечения фондапаринуксом натрия, в ходе его проведения следует вводить болюсно нефракционированный гепарин (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 ИМнST

Рекомендуемая доза фондапаринукса натрия 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 раньше этого срока.

Согласно общепринятой практике, если пациенту предполагается проведение непервичного ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом натрия, в ходе его проведения

следует вводить болюсно 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, фондапаринукс натрия по возможности не вводят в течение 24 часов до операции. Введение фондапаринукса натрия может быть возобновлено через 48 часов после аортокоронарного шунтирования.

Лечение ТПВ

Рекомендуемая доза фондапаринукса натрия составляет 2,5 мг один раз в сутки для введения путем подкожной инъекции. Показанием к применению фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг является острый симптоматический изолированный спонтанный ТПВ нижних конечностей, при котором протяженность пораженного участка составляет не менее 5 см, диагностированный на основании результатов ультразвукового исследования или других объективных методов. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и 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 24 часов перед хирургической операцией. Применение фондапаринукса можно возобновить не менее чем через 6 часов после восстановления гемостаза.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет фондапаринукс натрия 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 фондапаринукса натрия.

Пациенты с почечной недостаточностью

При профилактике венозной тромбоэмболии и лечении ТПВ фондапаринукс натрия не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 20 до 50 мл/мин, дозу фондапаринукса натрия 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 ТПВ у пациентов данной группы не изучались.

При лечении НС, ИМпST или ИМбпST фондапаринукс натрия 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 НС, ИМпST или ИМбпST

Коррекции дозы у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не

требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью, так как эта группа пациентов не изучалась (см. разделы 4.4 и 5.2).

При лечении ТПВ

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

Дети

Фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у детей и подростков младше 17 лет ввиду недостаточных данных по его безопасности и эффективности (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ применения

Подкожное введение

Фондапаринукс натрия вводится глубоко подкожно в положении пациента лежа. 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.

Внутривенное введение (только первая доза при лечении ИМнСТ)

При внутривенном введении фондапаринукс натрия вводится непосредственно в катетер или через мини-контейнер 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-контейнера инфузия должна проводиться в течение 1–2 минут.

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

Особые указания

Фондапаринукс натрия предназначен только для подкожного 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 НС или 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, ИМбпST или ИМпST, перенесших первичное 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 первичного ЧКВ следует использовать введение дополнительного болюса НФГ.

Для лечения ТПВ

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 в пределах 3 см от сафено-фemorального перехода или с сопутствующим ТГВ 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.

Пациенты 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 НС, ИМбпST или ИМпST

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 ТПВ

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 со сниженной функцией почек

Фондапаринукс натрия выводится в основном 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 НС, ИМбпST или ИМнST

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

Лечение ТПВ

Фондапаринукс натрия не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина 20–50 мл/мин доза должна быть снижена до 1,5 мг один раз в сутки. Безопасность и эффективность такой дозы у пациентов этого профиля не изучались.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и лечение НС, ИМбпST или ИМнST

Коррекция дозы при применении у этой 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 ТПВ

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

Пациенты с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией

Фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (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

Препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один шприц, т.е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Риск развития кровотечения повышается при совместном применении фондапаринукса натрия и препаратов, которые могут повышать риск развития кровотечения.

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, оцененную по шкале МНО (международное нормализованное отношение), ни на время кровотечения в ходе лечения ацетилсалициловой кислотой или пироксикамом, ни на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина в равновесном состоянии. Продолжение антикоагулянтной терапии гепарином или низкомолекулярным гепарином (НМГ) возможно через день после последней инъекции фондапаринукса.

При необходимости последующего лечения антагонистом витамина К лечение фондапаринуксом натрия продолжают до достижения целевого значения 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 у 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

Препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

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

Для определения частоты встречаемости нежелательных реакций используются следующие категории:

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 ($< 1/10\,000$);
 частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный 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	Кровотечение (гематома, гематурия, кровохарканье, кровоточивость десен)
	Нечасто	Кровотечения* (носовое, из желудочно-кишечного тракта, кровохарканье, гематурия, гематома), пурпура, тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалия тромбоцитов, нарушения свертываемости крови	Анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции (включая очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакции)	Аллергические реакции (включая очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакции)
Нарушения метаболизма и питания	Редко	Гипокалиемия	
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Тревога, сонливость, вестибулярное расстройство, головокружение, головная боль, спутанность сознания	
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто		Одышка
	Редко	Одышка, кашель	

Системно-органный 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	
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	Боль в грудной клетке
	Редко	Загрудинные боли, слабость, приливы, боль в нижних конечностях, отек гениталий, гиперемия лица, синкопальное состояние	

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

Сообщения 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

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>

Республика Казахстан

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

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ, превышающие рекомендуемые, могут привести к повышению риска кровотечения.

Лечение

Антидота для фондапаринукса натрия не существует. При передозировке, осложненной кровотечением, необходимо отменить препарат и установить первопричину. Следует рассмотреть возможность проведения соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной 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 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 Па) 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 ГИТ. 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.

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 ($C_{\max}$) в плазме крови (средняя $C_{\max}$ в плазме крови – 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.

При подкожном применении фондапаринукса натрия у здоровых лиц пожилого возраста фармакокинетика данного препарата линейна в диапазоне доз 2–8 мг. 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 (коэффициент вариабельности (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 таковы: $C_{\max}$ – 0,39 мг/л (31%), время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($t_{\max}$) – 2,8 часа (18%) и минимальная концентрация в плазме крови ($C_{\min}$) – 0,14 мг/л (56%). У пациентов старшей возрастной группы, перенесших операции по поводу перелома шейки бедра, равновесные концентрации фондапаринукса натрия были таковы: $C_{\max}$ – 0,50 мг/л (32%), $C_{\min}$ – 0,19 мг/л (58%).

Распределение

Объем распределения фондапаринукса натрия ограничен: 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 тромбоцитарным фактором IV, или с 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, в частности образование 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 неизменном 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

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 часов у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и 72 часа 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. Более низкие концентрации фондапаринукса натрия 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 печеночной недостаточности не изучалась.

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.

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.

Дети

Данные о применении фондапаринукса натрия в этой возрастной группе ограничены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксида 0,005 М раствор

Хлороводородной кислоты 0,01 М раствор

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием данных по совместимости препарат ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 0,5 мл препарата в шприц из нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл, закрытый поршнем-пробкой из бромбутилового эластомера и наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком.

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

По 2 шприца помещают в немаркированную контурную ячейковую упаковку из ПВХ/бумаги.

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

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 НАТРИЯ-ТЛ 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.

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.

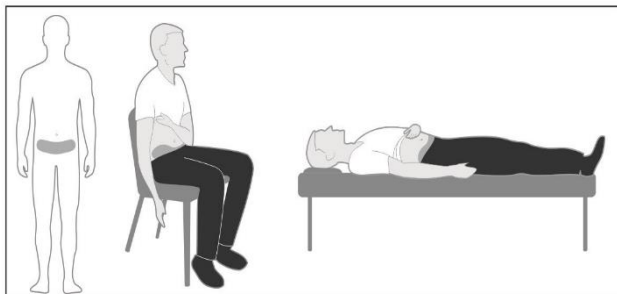
Инструкция по использованию

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

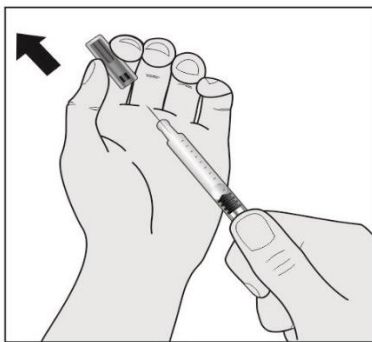


Техника подкожного введения

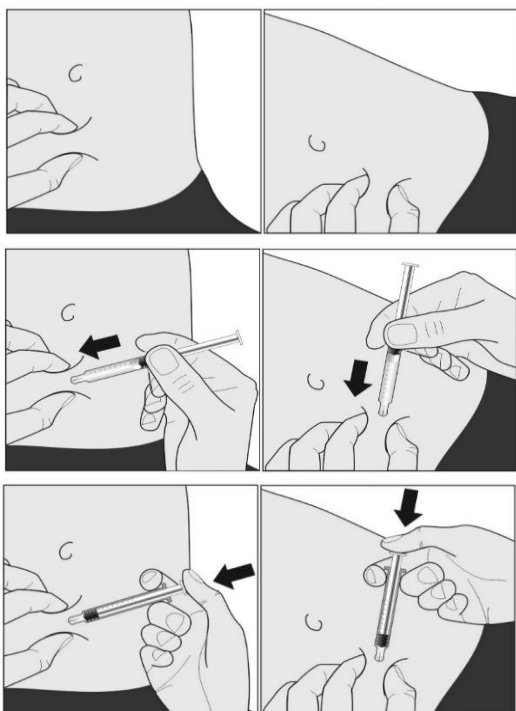
1. Пациенту следует принять положение сидя или лежа. Выберите место в нижней части живота как минимум на 5 см ниже пупка. Предпочтительно вводить препарат в правую и левую сторону передней брюшной стенки поочередно (это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции). Допускается введение в бедро.



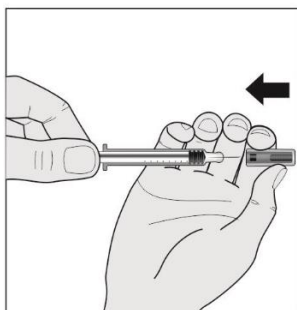
2. Снимите защитный колпачок со шприца. Не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта открытой иглы с любыми поверхностями. Допускается появление пузырьков воздуха, не следует удалять их из шприца перед инъекцией.



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.



4. После выполнения инъекции 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 (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

Электронная почта: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

Электронная почта: info@drugsformulation.ru

Представитель ООО «Технология лекарств» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п. №18, почтовый индекс 050059

Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)

Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель ООО «Технология лекарств» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +375-17-336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004301)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ-ТЛ 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.