

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФРЕЛСИ
(FRELSI)

Состав:

действующее вещество: фондапаринукс натрия;

1 шприц (0,5 мл) содержит: фондапаринукса натрия – 2,5 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, 1 М раствор кислоты хлористоводородной, 1 М раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Код АТХ В01А Х05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Фондапаринукс является синтетическим селективным ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) начальную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции в крови и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Препарат не инактивирует тромбин (активированный фактор II) и не действует на тромбоциты.

В дозе 2,5 мг фондапаринукс не влияет 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, а также не изменяет время кровотечения или фибринолитическую активность. Однако были получены единичные сообщения об увеличении АЧТВ.

Фондапаринукс не вступает в перекрестные реакции с сывороткой у больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией.

Фармакокинетика.

Всасывание.

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

У здоровых добровольцев пожилого возраста фармакокинетика фондапаринукса линейная в диапазоне доз 2–8 мг подкожно. При введении 1 раз в сутки подкожно стойкая равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 дня при увеличении в 1,3 раза значений $C_{\max}$ и АUC (площади под кривой).

Средние (коэффициент вариации – КВ, %) фармакокинетические параметры фондапаринукса в состоянии равновесия у больных, перенесших операции на тазобедренном суставе и применявших фондапаринукс в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки, были: $C_{\max}$ – 0,39 мг/л (31 %), $T_{\max}$ – 2,8 часа (18 %) и $C_{\min}$ – 0,14 мг/л (56 %). У больных пожилого возраста, перенесших операции, связанные с переломом бедра, равновесные концентрации фондапаринукса были: $C_{\max}$ – 0,50 мг/л (32 %), $C_{\min}$ – 0,19 мг/л (58 %).

Распределение.

Объем распределения ограничен и составляет 7–11 л. *In vitro* фондапаринукс в значительной степени и специфически связывается с белком АТ III, степень связывания зависит от концентрации препарата в плазме крови (от 98,6 до 97,0 % в диапазоне концентраций от 0,5 до 2 мг/л). Связывание фондапаринукса с другими белками плазмы крови, в том числе с тромбоцитарным фактором IV, незначительное.

Поскольку фондапаринукс не связывается в значительной степени с другими белками плазмы крови, кроме антитромбина III, взаимодействия с другими лекарственными средствами путем вытеснения из связи с белками не ожидается.

Метаболизм.

Хотя полная оценка не выполнена, признаки метаболизма фондапаринукса и, в частности, образование активных метаболитов отсутствуют.

Фондапаринукс не угнетает ферменты системы цитохрома CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4) *in vitro*. Таким образом, не ожидается взаимодействие фондапаринукса с другими лекарственными средствами на уровне угнетения метаболизма, опосредованного системой CYP, *in vivo*.

Выведение.

Фондапаринукс выводится главным образом почками в неизменном виде, у здоровых добровольцев – 64–77 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 17 часов у молодых здоровых добровольцев и около 21 часов – у здоровых добровольцев пожилого возраста.

Особые группы больных.

Нарушение функции почек.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин), плазменный клиренс в 1,2–1,4 раза ниже у пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин) и в среднем в 2 раза ниже у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин). При тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) плазменный клиренс примерно в 5 раз ниже, чем в случае нормальной функции почек. Соответствующие конечные периоды полувыведения составляли 29 часов при умеренной и 72 часа при тяжелой почечной недостаточности. Аналогичная взаимосвязь между клиренсом фондапаринукса и степенью тяжести почечной недостаточности наблюдалась при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен.

Нарушение функции печени.

Согласно данным фармакокинетики, ожидается, что концентрация несвязанного фондапаринукса останется неизменной у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени, и поэтому менять дозу не нужно. После однократного подкожного введения фондапаринукса у больных с умеренной печеночной недостаточностью (шкала Чайлда–Пью, класс В) $C_{\max}$ и AUC общего (связанного и несвязанного) фондапаринукса уменьшались на 22 % и 39 % соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Более низкая концентрация фондапаринукса в плазме крови объясняется уменьшенным связыванием с АТ III, поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью концентрация АТ III в плазме крови ниже. Таким образом, результатом этого является увеличенный почечный клиренс фондапаринукса.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени фармакокинетика фондапаринукса не изучалась (см. «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Дети.

Применение фондапаринукса детям для предотвращения венозных тромбозов или для лечения тромбоза поверхностных вен или острого коронарного синдрома (ОКС) в этой популяции не изучали.

Больные пожилого возраста.

Функция почек может снижаться с возрастом, поэтому выведение фондапаринукса у пациентов старше 75 лет может ухудшаться. После ортопедической операции общий клиренс фондапаринукса был примерно в 1,2–1,4 раза ниже у больных старше 75 лет по сравнению с больными до 65 лет. Аналогичная взаимосвязь между клиренсом препарата и возрастом наблюдалась при лечении больных с тромбозом глубоких вен.

Пол.

При коррекции дозы по массе не было обнаружено различий в кинетике у больных мужчин и женщин.

Раса.

Плановые исследования фармакокинетических различий не проводились. Однако исследования с участием здоровых добровольцев монголоидной расы не выявили различий в фармакокинетическом профиле по сравнению с таковым у здоровых добровольцев европеоидной расы. Не наблюдалось различий в клиренсе препарата из плазмы больных негроидной и европеоидной рас, перенесших ортопедические операции.

Масса тела.

Клиренс фондапаринукса из плазмы крови возрастает с увеличением массы тела (на 9 % на каждые 10 кг массы тела).

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика венозных тромбозов у пациентов после больших ортопедических операций на нижних конечностях, в том числе при переломе бедра (включая продленную профилактику), и операциях эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Профилактика венозных тромбозов у пациентов после операций на органах брюшной полости, которые имеют высокий риск тромботических осложнений, например у пациентов после операции на брюшной полости в связи с онкологическим заболеванием.

Профилактика венозных тромбозов у пациентов с высоким риском возникновения таких осложнений в связи с длительным ограничением подвижности в период острой фазы заболевания, такой как сердечная недостаточность и/или острые респираторные нарушения, и/или острые инфекционные или воспалительные заболевания.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, которым не показано неотложное (< 120 мин) инвазивное вмешательство (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ) (см. «Особенности применения»).

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, которые лечатся тромболитиками, или у тех, кто изначально не получал других форм реперфузионной терапии.

Противопоказания.

Установленная аллергия к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Острый бактериальный эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 20 мл/мин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Препараты, которые могут повышать риск кровотечения, не следует применять одновременно с препаратом Фрелси, за исключением антагонистов витамина К, применяемых для лечения венозной тромбозов (см. «Особенности применения»). Если такое совместное применение необходимо, его следует проводить под тщательным контролем.

В результате клинических исследований фондапаринукса было доказано, что его совместное применение с пероральными антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсалициловой кислотой), нестероидными противовоспалительными препаратами (пироксикамом) и сердечными гликозидами (дигоксином) существенно не влияет на

фармакокинетику фондапаринукса. Доза фондапаринукса (10 мг), которую применяли в исследованиях взаимодействия, превышала дозу, рекомендованную для применения по текущим показаниям.

Кроме того, препарат не влиял ни на антикоагулянтную активность варфарина (по международному нормализованному соотношению – МНО), ни на время кровотечения во время лечения ацетилсалициловой кислотой или пироксикамом, ни на фармакокинетику дигоксина в равновесном состоянии.

Дальнейшая терапия другими антикоагулянтами. Если необходимо начать дальнейшее лечение гепарином или низкомолекулярным гепарином, первую инъекцию, как правило, следует делать через 1 день после последней инъекции фондапаринукса.

Если необходимо дальнейшее лечение антагонистом витамина К, терапию фондапаринуксом следует продолжать до достижения целевого значения МНО.

Особенности применения.

Фрелси не следует применять внутримышечно.

Чрескожное коронарное вмешательство и риск возникновения тромбоза направляющего катетера. Для лечения больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым проводится первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), применять Фрелси до и во время процедуры не рекомендуется. Для лечения больных с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST с угрожающими жизни состояниями, нуждающихся в срочной реваскуляризации, и которым проводится непервичное чрескожное коронарное вмешательство, применять Фрелси как самостоятельный антикоагулянт до и во время этого вмешательства не рекомендуется. К таким пациентам относятся лица с рефрактерной или рецидивирующей стенокардией, которые сопровождаются динамическими отклонениями сегмента ST, сердечной недостаточностью, угрожающей жизни аритмией или гемодинамической нестабильностью.

Пациентам с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым показано непервичное ЧКВ, применение фондапаринукса как единственного антикоагулянта при ЧКВ не рекомендовано из-за повышенного риска тромбоза направляющего катетера. Поэтому во время непервичного чрескожного коронарного вмешательства следует дополнительно применять нефракционированный гепарин согласно стандартной практике (см. информацию о дозах в разделе «Способ применения и дозы»).

Кровотечение.

Фрелси, как и другие антикоагулянты, следует применять с осторожностью больным с повышенным риском возникновения кровотечения, в том числе с врожденными или приобретенными нарушениями системы свертывания крови в форме кровотечений (например, с количеством тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$), язвенной болезнью желудка и кишечника в фазе обострения, недавно перенесенным внутричерепным кровоизлиянием, недавним хирургическим вмешательством на головном или спинном мозге или офтальмологической операцией, а также пациентам особых групп, информацию о которых см. ниже.

Профилактика венозных тромбозов.

Препараты, которые могут повышать риск возникновения кровотечения, не следует применять совместно с фондапаринуксом. К этим средствам относятся дезирудин, фибринолитические средства, антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa , гепарин, гепариноиды, низкомолекулярный гепарин (НМГ). Препараты, которые могут повышать риск кровотечения, не следует применять одновременно с Фрелси, за исключением антагонистов витамина К, которые применяют для лечения венозных тромбозов. В случае необходимости сопутствующего применения антагониста витамина К следует учитывать информацию, приведенную в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий». Другие антитромбоцитарные лекарственные средства (ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол, сульфинпразон, тиклопидин или клопидогрел), а также нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с осторожностью. Если такое совместное применение необходимо, его следует проводить под тщательным контролем.

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда

с подъемом сегмента ST.

Фрелси следует с осторожностью применять для лечения пациентов, которые одновременно применяют другие препараты, повышающие риск кровотечений (такие как антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa или тромболитики).

Эпидуральная анестезия/люмбальная пункция.

При применении Фрелси одновременно с проведением эпидуральной анестезии или люмбальной пункции у пациентов, которым показана обширная ортопедическая операция, есть риск возникновения эпидуральных или спинальных гематом, которые могут вызвать длительный или окончательный паралич. Риск этих единичных явлений увеличивается при применении после операции постоянных эпидуральных катетеров или при одновременном введении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

Пациенты пожилого возраста.

Риск возникновения кровотечения у больных пожилого возраста выше, чем у других больных. Поскольку функция почек обычно снижается с возрастом, у пожилых пациентов выведение фондапаринукса может быть снижено, и экспозиция препарата увеличена (см. «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). Поэтому Фрелси следует применять с осторожностью больным пожилого возраста (см. «Способ применения и дозы»).

Низкая масса тела.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. У больных, масса тела которых ниже 50 кг, существует больший риск возникновения кровотечения. Элиминация фондапаринукса снижается с массой тела. Таким больным Фрелси следует применять с осторожностью (см. «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность.

Фондапаринукс выводится преимущественно почками.

Профилактика венозных тромбозов.

Пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин грозит повышенный риск возникновения кровотечения и венозных тромбозов, и лечить их следует с осторожностью (см. «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). Клинические данные у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин ограничены.

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Клинические данные относительно применения фондапаринукса в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных с клиренсом креатинина в диапазоне 20–30 мл/мин ограничены. Поэтому возможность применения оценивается с точки зрения соотношения риск/польза (см. «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Тяжелая печеночная недостаточность.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Корректировать дозу фондапаринукса нет необходимости. Однако препарат следует применять с осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения в связи с недостаточностью факторов коагуляции у больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. «Способ применения и дозы»).

Индукцированная гепарином тромбоцитопения.

Фондапаринукс не связывается с фактором IV тромбоцитов и перекрестно не реагирует с сывороткой крови пациентов с тромбоцитопенией II типа, индуцированной гепарином. Фрелси следует с осторожностью применять для лечения больных тромбоцитопенией, индуцированной гепарином, в анамнезе. Эффективность и безопасность применения Фрелси для лечения больных с тромбоцитопенией II типа, индуцированной гепарином, не изучали. Были получены единичные сообщения о развитии индуцированной гепарином тромбоцитопении у больных, лечившихся фондапаринуксом. Связь между лечением Фрелси и возникновением индуцированной гепарином тромбоцитопении на данное время не установлена.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг), то есть, по сути,

свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Клинический опыт применения препарата беременным женщинам на данное время ограничен. Исследований на животных недостаточно для определения влияния на течение беременности, эмбриофетальное развитие, роды и постнатальное развитие из-за ограниченной экспозиции. Поэтому Фрелси не следует назначать беременным женщинам, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от применения будет превышать потенциальный риск для плода.

Кормление грудью.

Фондапаринукс экскретируется в молоко крыс, но неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко женщины. Во время лечения препаратом кормление грудью не рекомендуется. Однако пероральное всасывание препарата в организм ребенка маловероятно.

Фертильность.

Нет данных о влиянии фондапаринукса на фертильность человека. В исследованиях на животных влияния на фертильность не обнаружено.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследование влияния препарата на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенного внимания, не проводили, но следует учитывать возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы.

Способ применения и дозы.

Метод применения.

Фрелси предназначен для подкожной или внутривенной инъекции. Не применять внутримышечно.

Подкожная инъекция.

Во время применения Фрелси в форме глубокой подкожной инъекции пациент должен находиться в положении лежа. Местами введения должны быть попеременно левая и правая антеролатеральная или левая и правая постеролатеральная стенка живота. Чтобы избежать потери препарата, не следует удалять пузырек воздуха из предварительно наполненного шприца перед инъекцией. Иглу следует вводить на всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между большим и указательным пальцем; в течение введения складку кожи необходимо держать зажатой.

Фрелси предназначен только для применения под контролем врача.

Подкожную инъекцию вводить так же, как и в случае применения классического шприца.

Внутривенная инъекция (только первая доза при лечении больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST).

Вводить внутривенно через имеющуюся внутривенную систему непосредственно без разведения или с разведением в небольшом объеме (25 или 50 мл) 0,9 % натрия хлорида. Чтобы избежать потери препарата, не следует удалять пузырек воздуха из предварительно наполненного шприца перед инъекцией. Систему или катетер после инъекции следует хорошо промыть 0,9 % раствором натрия хлорида для того, чтобы убедиться, что лекарственное средство было введено полностью. При разведении Фрелси 0,9 % раствором натрия хлорида введение следует проводить в течение 1–2 минут.

Перед применением раствор для инъекций необходимо визуально контролировать относительно отсутствия видимых частиц и изменения окраски.

Любой неиспользованный препарат или материал необходимо утилизировать согласно законодательным нормам.

Профилактика венозных тромбозов.

Обширные ортопедические и абдоминальные вмешательства.

Рекомендуемая доза Фрелси для взрослых составляет 2,5 мг 1 раз в сутки после операции в форме подкожной инъекции.

Начальную дозу вводить не ранее чем через 6 часов после завершения операции при условии

достижения гемостаза.

Лечение следует проводить до снижения риска развития тромбозов, обычно до перевода больного на амбулаторное лечение, не менее 5–9 суток после операции. Опыт показывает, что у больных, перенесших операцию по поводу перелома бедра, на протяжении более 9 суток существует риск венозных тромбозов. Таким больным рекомендуется дополнительное профилактическое применение Фрелси сроком до 24 суток.

Больные с высоким риском возникновения тромботических осложнений по результатам индивидуальной оценки риска.

Рекомендуемая доза Фрелси составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в виде подкожной инъекции. Продолжительность лечения в таком случае составляет от 6 до 14 суток.

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Рекомендуемая доза Фрелси составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в виде подкожной инъекции. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать максимум 8 суток или до выписки пациента из больницы, если это произойдет раньше.

Пациентам, которым следует проводить чрескожное коронарное вмешательство в период лечения Фрелси, следует применять нефракционированный гепарин во время такого вмешательства, учитывая потенциальный риск возникновения кровотечения у пациента, включая время после введения последней дозы фондапаринукса (см. «Особенности применения»). Время обновления подкожного применения Фрелси после удаления катетера определять на основе клинического состояния пациента. В клиническом исследовании относительно нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST возобновление лечения Фрелси было начато не ранее чем через 2 часа после удаления катетера.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Рекомендуемая доза Фрелси составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первую дозу препарата Фрелси вводить внутривенно, последующие дозы – путем подкожной инъекции. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать максимум 8 суток или до выписки пациента из больницы, если это произойдет раньше.

Больным, которым следует проводить непервичное чрескожное коронарное вмешательство во время лечения препаратом Фрелси, следует применять нефракционированный гепарин во время такого вмешательства, учитывая потенциальный риск возникновения кровотечения у пациента, включая время после введения последней дозы фондапаринукса (см. «Особенности применения»). Время обновления подкожного применения фондапаринукса после удаления катетера следует определять на основе клинического состояния пациента. В клиническом исследовании относительно нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST восстановление лечения препаратом Фрелси было начато не ранее чем через 3 часа после удаления катетера.

Пациенты, которым назначено коронарное шунтирование (КШ).

Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST или пациентам с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которым назначено коронарное шунтирование (КШ), по возможности не следует применять фондапаринукс в течение 24 часов до хирургического вмешательства, а возобновить его введения можно через 48 часов после операции.

Особые группы больных.

Дети.

Безопасность и эффективность применения фондапаринукса детям не установлены.

Профилактика венозных тромбозов после хирургического вмешательства.

В случае хирургического вмешательства следует строго соблюдать время первой инъекции фондапаринукса у пациентов ≥ 75 лет и/или массой тела < 50 кг, и/или с нарушением функции почек с клиренсом креатинина в диапазоне от 20 до 50 мл/мин.

Первую дозу фондапаринукса следует вводить не ранее чем через 6 часов после закрытия хирургической раны. Инъекцию не следует делать до установления гемостаза (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты пожилого возраста (от 75 лет).

Фрелси следует применять с осторожностью пациентам пожилого возраста, поскольку с возрастом ухудшается функция почек (см. «Особенности применения»).

Пациенты с массой тела менее 50 кг.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

У пациентов с массой тела менее 50 кг существует повышенный риск развития кровотечения. Выведение фондапаринукса снижается с уменьшением массы тела. Таким пациентам фондапаринукс следует применять с осторожностью (см. «Особенности применения»).

Почечная недостаточность.

Профилактика венозных тромбозов. Пациентам с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин) менять дозу не нужно.

Пациентам с клиренсом креатинина 20–50 мл/мин по назначению врача рекомендуется применять препарат в дозе 1,5 мг в сутки (см. «Особенности применения» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Пациентам с клиренсом креатинина ниже 20 мл/мин препарат Фрелси применять не рекомендуется.

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Препарат Фрелси противопоказано применять для лечения пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин (см. «Противопоказания»). Корректировать дозу для лечения пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин и более не требуется.

Нарушение функции печени.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Не нужно корректировать дозировку для больных с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени. Больным с тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат Фрелси следует применять с осторожностью, поскольку эта группа пациентов не исследовалась (см. «Особенности применения» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата Фрелси детям не установлены.

Передозировка.

Превышение рекомендованных доз препарата Фрелси может привести к повышенному риску возникновения кровотечения. Известного антидота к фондапаринуксу нет.

В случае передозировки, которая сопровождается геморрагическими осложнениями, следует прекратить лечение и выяснить основную причину кровотечения. Следует рассмотреть вопрос о назначении соответствующей терапии, такой как хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежей плазмы крови, плазмаферез.

Побочные реакции.

Наиболее часто регистрируемые серьезные нежелательные реакции при применении фондапаринукса – это геморрагические осложнения (в разных участках, включая редкие случаи внутричерепного/внутричерепного и ретроперитонеального кровотечения) и анемия. Фондапаринукс следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском возникновения кровотечения (см. «Особенности применения»).

Безопасность фондапаринукса в дозе 2,5 мг изучали в популяциях пациентов:

- после обширной ортопедической операции на нижних конечностях, которым препарат применяли в течение периода до 9 дней;
- после операции в связи с переломом бедра, которых лечили в течение 3 недель после начальной профилактики в течение 1 недели;
- после хирургического вмешательства на брюшной полости, которых лечили в течение периода до 9 дней;
- с риском развития тромботических осложнений, которых лечили в течение периода до 14 дней;
- получавших лечение в связи с острым коронарным синдромом, который проявлялся нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST;

- получавших лечение в связи с острым коронарным синдромом, который проявлялся инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Приведенные ниже побочные реакции представлены по органам и системам и по частоте возникновения. Частота возникновения классифицируется как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), единичные ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), крайне единичные ($<1/10000$); побочные реакции указаны в порядке уменьшения проявлений; эти побочные реакции следует интерпретировать с учетом хирургического и медицинского контекста.

Система органов	Побочные явления у пациентов после обширных ортопедических операций на нижних конечностях и/или операции на брюшной полости	Побочные реакции у терапевтических больных
Инфекции и инвазии	Единичные: послеоперационные раневые инфекции.	
Кров и лимфатическая система	Часто: послеоперационное кровотечение, анемия. Нечасто: кровотечение (носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровохарканье, гематурия, гематома), тромбоцитопения, пурпура, тромбоцитемия, появление аномальных тромбоцитов, нарушение коагуляции.	Часто: кровотечение (гематома, гематурия, кровохарканье, кровотечение из десен). Нечасто: анемия.
Иммунная система	Единичные: аллергические реакции (включая единичные уведомления об ангионевротическом отеке, анафилактоидную/анафилактическую реакцию).	Единичные: аллергические реакции (включая единичные уведомления об ангионевротическом отеке, анафилактоидной/анафилактической реакции).
Метаболизм и расстройства пищеварения	Единичные: гипокалиемия.	
Нервная система	Единичные: тревожность, сонливость, вертиго, головокружение, головная боль, спутанность сознания.	
Сердечно-сосудистая система	Единичные: артериальная гипотензия.	
Дыхательная система и органы грудной клетки	Единичные: одышка, кашель.	Нечасто: одышка.
Пищеварительный тракт	Нечасто: тошнота, рвота. Единичные: абдоминальная боль, диспепсия, гастрит, запор, диарея.	
Гепатобилиарная система	Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функциональных печеночных тестов. Единичные: увеличение уровня билирубина в сыворотке крови.	
Кожа и подкожные ткани	Нечасто: высыпания, зуд.	Нечасто: высыпания, зуд.
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Нечасто: отек, периферический отек, лихорадка, выделения из раны. Единичные: боль в груди, повышенная утомляемость,	Нечасто: боль в груди.

	гиперемия, боль в ногах, отек гениталий, приливы, потеря сознания.	
--	--	--

В других исследованиях или в период послерегистрационного применения зарегистрировано редкие случаи внутричерепного/внутримозгового и ретроперитонеального кровотечения.

Профиль нежелательных явлений, зарегистрированный в программе исследований лечения острого коронарного синдрома, согласуется с нежелательными реакциями на препарат, выявленными при применении средства для профилактики венозных тромбоэмболий.

Кровотечение было часто зарегистрированным явлением у пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Частота подтвержденных больших кровотечений составляла 2,1 % (фондапаринукс) и 4,1 % (эноксапарин) в течение периода до 9-го дня включительно в исследовании фазы III относительно нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, а частота подтвержденных тяжелых кровотечений за модифицированными критериям TIMI составляла 1,1 % (фондапаринукс) и 1,4 % (группа контроля [нефракционированный гепарин/плацебо]) в течение периода до 9-го дня включительно в исследовании по инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST.

В исследовании нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST наиболее часто зарегистрированными негеморрагическими нежелательными явлениями (зарегистрированными менее чем у 1 % участников группы фондапаринукса) были головная боль, боль в груди и фибрилляция предсердий.

В исследовании с участием пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST наиболее часто зарегистрированными негеморрагическими нежелательными явлениями (зарегистрированными менее чем у 1 % участников группы фондапаринукса) были фибрилляция предсердий, пирексия, боль в груди, головная боль, желудочковая тахикардия, рвота и артериальная гипотензия.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет постоянно наблюдать за соотношением польза/риск препарата. Медицинских работников просят сообщать о подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности.

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Препарат Фрелси не следует смешивать с другими лекарственными средствами, поскольку исследований по совместимости не проводили.

Упаковка. По 2 шприца по 0,5 мл в блистере. По 1 или 5 блистеров со шприцами в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 26.04.2019.