**ЗАТВЕРДЖЕНО**

**Наказ Міністерства охорони**

**здоров’я України**

**26.04.2019 № 992**

**Реєстраційне посвідчення**

**№ UA/17369/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**

**Наказ Міністерства охорони**

**здоров'я України**

**22.12.2020 № 2970**

**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ФРЕЛСІ®**

**(FRELSY)**

***Склад:***

*діюча речовина:* фондапаринукс натрію;

1 шприц (0,5 мл) містить: фондапаринуксу натрію – 2,5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, 1 М розчин кислоти хлористоводневої, 1 М розчин натрію гідроксиду, вода для ін’єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін’єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А Х05.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Фондапаринукс є синтетичним селективним інгібітором активованого фактора Х (Ха). Антитромботична активність фондапаринуксу є результатом селективного пригнічення фактора Ха, опосередкованого антитромбіном III (АТ ІІІ). Вибірково зв’язуючись з АТ III, фондапаринукс потенціює (приблизно в 300 разів) початкову нейтралізацію фактора Ха антитромбіном III. Нейтралізація фактора Ха перериває ланцюг коагуляції в крові та інгібує як створення тромбіну, так і формування тромбів. Препарат не інактивує тромбін (активований фактор II) та не діє на тромбоцити.

У дозі 2,5 мг фондапаринукс не впливає на результати звичайних коагуляційних тестів, таких як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ) або протромбіновий час (ПЧ)/міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у плазмі крові, а також не змінює час кровотечі або фібринолітичну активність. Однак були отримані поодинокі повідомлення про збільшення АЧТЧ.

Фондапаринукс не вступає у перехресні реакції із сироваткою у хворих із індукованою гепарином тромбоцитопенією.

*Фармакокінетика*.

Всмоктування.

Після підшкірного введення засіб швидко і повністю всмоктується (абсолютна біодоступність – 100 %). При одноразовому підшкірному введенні 2,5 мг фондапаринуксу молодим здоровим добровольцям максимальна концентрація у плазмі крові (середня Сmax = 0,34 мг/л) досягалася через 2 години після введення дози. Концентрація у плазмі крові, що становить половину вищенаведеної максимальної концентрації, досягалася через 25 хвилин після введення дози.

У здорових добровольців літнього віку фармакокінетика фондапаринуксу лінійна у діапазоні доз 2−8 мг підшкірно. При введенні 1 раз на добу підшкірно стійка рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 3−4 дні при збільшенні в 1,3 раза значень Сmax і AUC (площі під кривою).

Середні (коефіцієнт варіації – КВ, %) фармакокінетичні параметри фондапаринуксу у стані рівноваги у хворих, які перенесли операції на кульшовому суглобі та застосовували фондапаринукс у дозі 2,5 мг 1 раз на добу, були: Сmax – 0,39 мг/л (31 %), Тmax – 2,8 години (18 %) і Сmin – 0,14 мг/л (56 %). У хворих літнього віку, які перенесли операції, пов’язані з переломом стегна, рівноважні концентрації фондапаринуксу були: Сmax – 0,50 мг/л (32 %), Сmin – 0,19 мг/л (58 %).

Розподіл.

Об’єм розподілу обмежений і становить 7−11 л. *In vitro* фондапаринукс значною мірою та специфічно зв’язується з білком АТ III, ступінь зв’язування залежить від концентрації препарату у плазмі крові (від 98,6 до 97,0 % в діапазоні концентрацій від 0,5 до 2 мг/л). Зв’язування фондапаринуксу з іншими білками плазми крові, у тому числі з тромбоцитарним фактором IV, незначне.

Оскільки фондапаринукс не зв’язується значною мірою з іншими білками плазми крові, крім антитромбіну ІІІ, взаємодії з іншими лікарськими засобами шляхом витіснення зі зв’язку із білками не очікується.

Метаболізм.

Хоча повна оцінка не виконана, ознаки метаболізму фондапаринуксу і, зокрема, утворення активних метаболітів відсутні.

Фондапаринукс не пригнічує ферменти системи цитохрому CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4) *in vitro.* Отже, не очікується взаємодії фондапаринуксу з іншими лікарськими засобами на рівні пригнічення метаболізму, опосередкованого системою CYP, *in vivo.*

Виведення.

Фондапаринукс виводиться головним чином нирками у незміненому вигляді, у здорових добровольців – 64−77 %. Період напіввиведення (Т1/2) становить приблизно 17 годин у молодих здорових добровольців і близько 21 години – у здорових добровольців літнього віку.

Особливі групи хворих.

*Порушення функції нирок.*

Порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв), плазмовий кліренс в 1,2−1,4 раза нижчий у пацієнтів із легкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну від 50 до 80 мл/хв) і в середньому в 2 рази нижчий у пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну від 30 до 50 мл/хв). При тяжких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмовий кліренс приблизно в 5 разів нижчий, ніж у разі нормальної функції нирок. Відповідні кінцеві періоди напіввиведення становили 29 годин при помірній та 72 години при тяжкій нирковій недостатності. Аналогічний взаємозв’язок між кліренсом фондапаринуксу і ступенем тяжкості ниркової недостатності спостерігався при лікуванні пацієнтів з тромбозом глибоких вен.

*Порушення функції печінки.*

Відповідно до даних фармакокінетики, очікується, що концентрація незв’язаного фондапаринуксу залишиться незміненою у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня, і тому змінювати дозу не потрібно. Після одноразового підшкірного введення фондапаринуксу у хворих з помірною печінковою недостатністю (шкала Чайлда−П’ю, клас В) Cmax і AUC загального (зв’язаного і незв’язаного) фондапаринуксу зменшувались на 22 % та 39 % відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Нижча концентрація фондапаринуксу у плазмі крові пояснюється зменшеним зв’язуванням з АТ ІІІ, оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю концентрація АТ ІІІ у плазмі крові є нижчою. Таким чином, результатом цього є збільшений нирковий кліренс фондапаринуксу.

У пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня фармакокінетика фондапаринуксу не вивчалася (див. «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

*Діти.*

Застосування фондапаринуксу дітям для запобігання венозних тромбоемболій або для лікування тромбозу поверхневих вен чи гострого коронарного синдрому (ГКС) у цій популяції не вивчали.

*Хворі літнього віку.*

Функція нирок може знижуватися з віком, тому виведення фондапаринуксу у пацієнтів віком від 75 років може погіршуватися. Після ортопедичної операції загальний кліренс фондапаринуксу був приблизно в 1,2−1,4 раза нижчий у хворих віком понад 75 років порівняно з хворими віком до 65 років. Аналогічний взаємозв’язок між кліренсом препарату і віком спостерігався при лікуванні хворих із тромбозом глибоких вен.

*Стать.*

При корекції дози за масою не було виявлено розходжень у кінетиці у хворих чоловіків та жінок.

*Раса.*

Планові дослідження фармакокінетичних розходжень не проводилися. Однак дослідження за участю здорових доровольців монголоїдної раси не виявили розходжень у фармакокінетичному профілі порівняно з таким у здорових добровольців європеоїдної раси. Не спостерігалося розходжень у кліренсі препарату з плазми хворих негроїдної та європеоїдної рас, які перенесли ортопедичні операції.

*Маса тіла.*

Кліренс фондапаринуксу із плазми крові зростає зі збільшенням маси тіла (на 9 % на кожні 10 кг маси тіла).

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після великих ортопедичних операцій на нижніх кінцівках, у тому числі при переломі стегна (включаючи подовжену профілактику), та операціях ендопротезування кульшового та колінного суглобів.

Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини, які мають високий ризик тромбоемболічних ускладнень, наприклад у пацієнтів після операції на черевній порожнині у зв’язку з онкологічним захворюванням.

Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів з високим ризиком виникнення таких ускладнень у зв’язку з тривалим обмеженням рухливості у період гострої фази захворювання, такої як серцева недостатність та/або гострі респіраторні порушення, та/або гострі інфекційні або запальні захворювання.

Лікування нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без підйому сегмента ST у пацієнтів, яким не показане невідкладне (< 120 хв) інвазивне втручання (черезшкірне коронарне втручання – ЧКВ) (див. «Особливості застосування»).

Лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів, які лікуються тромболітиками, або у тих, хто первинно не отримував інших форм реперфузійної терапії.

***Протипоказання.***

Встановлена алергія до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з препаратом Фрелсі®, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовують для лікування венозних тромбоемболій (див. «Особливості застосування»). Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем.

У результаті клінічних досліджень фондапаринуксу було доведено, що його сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліциловою кислотою), нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксином) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу. Доза фондапаринуксу (10 мг), яку застосовували у дослідженнях взаємодії, перевищувала дозу, рекомендовану для застосування за поточними показаннями.

Крім того, препарат не впливав ні на антикоагуляційну активність варфарину (за міжнародним нормалізованим співвідношенням – МНС), ні на час кровотечі протягом лікування ацетилсаліциловою кислотою або піроксикамом, ні на фармакокінетику дигоксину у рівноважному стані.

Подальша терапія іншими антикоагулянтами. Якщо необхідно розпочати подальше лікування гепарином або низькомолекулярним гепарином, першу ін’єкцію, як правило, слід робити через 1 день після останньої ін’єкції фондапаринуксу.

Якщо необхідне подальше лікування антагоністом вітаміну К, терапію фондапаринуксом слід продовжувати до досягнення цільового значення МНС*.*

***Особливості застосування.***

Фрелсі® не слід застосовувати внутрішньом’язово.

*Черезшкірне коронарне втручання та ризик виникнення тромбозу напрямного катетера.*

Для лікування хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, яким проводиться первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), застосовувати Фрелсі® до та під час процедури не рекомендується. Для лікування хворих з нестабільною стенокардією/інфарктом міокарда без підйому сегмента ST із загрозливими для життя станами, що потребують термінової реваскуляризації, і яким проводиться непервинне черезшкірне коронарне втручання, застосовувати Фрелсі® як самостійний антикоагулянт до та під час цього втручання не рекомендується. До таких пацієнтів належать особи із рефрактерною або рецидивуючою стенокардією, що супроводжуються динамічними відхиленнями сегмента ST, серцевою недостатністю, загрозливою для життя аритмією або гемодинамічною нестабільністю.

Пацієнтам із нестабільною стенокардією/інфарктом міокарда без підйому сегмента ST та інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST, яким показане непервинне ЧКВ, застосування фондапаринуксу як єдиного антикоагулянта під час ЧКВ не рекомендоване через підвищений ризик тромбозу напрямного катетера. Тому під час непервинного черезшкірного коронарного втручання слід додатково застосовувати нефракціонований гепарин згідно зі стандартною практикою (див. інформацію про дози у розділі «Спосіб застосування та дози»).

*Кровотеча.*

Фрелсі®, як і інші антикоагулянти, слід застосовувати з обережністю хворим із підвищеним ризиком виникнення кровотечі, зокрема з вродженими або набутими порушеннями системи згортання крові у формі кровотеч (наприклад, із кількістю тромбоцитів < 50000/мм3), виразковою хворобою шлунка та кишечнику у фазі загострення, нещодавно перенесеним внутрішньочерепним крововиливом, нещодавнім хірургічним втручанням на головному або спинному мозку або офтальмологічною операцією, а також пацієнтам особливих груп, інформацію про які див. нижче.

*Профілактика венозних тромбоемболій.*

Препарати, що можуть підвищувати ризик виникнення кровотечі, не слід застосовувати сумісно із фондапаринуксом. До цих засобів належать дезирудин, фібринолітичні засоби, антагоністи рецепторів GP IІb/IIIa, гепарин, гепариноїди, низькомолекулярний гепарин (НМГ). Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Фрелсі®, за винятком антагоністів вітаміну К, які застосовують для лікування венозних тромбоемболій. У разі необхідності супутнього застосування антагоніста вітаміну К слід враховувати інформацію, наведену у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Інші антитромбоцитарні лікарські засоби (ацетилсаліцилову кислоту, дипіридамол, сульфінпіразон, тиклопідин або клопідогрел), а також нестероїдні протизапальні препарати слід застосовувати з обережністю. Якщо таке сумісне застосування необхідне, його слід проводити під ретельним контролем.

*Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.*

Фрелсі® слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які одночасно застосовують інші препарати, що підвищують ризик кровотеч (такі як антагоністи рецепторів GР IIb/IIIа або тромболітики).

*Епідуральна анестезія/люмбальна пункція.*

При застосуванні Фрелсі® одночасно з проведенням епідуральної анестезії або люмбальної пункції у пацієнтів, яким показана обширна ортопедична операція, є ризик виникнення епідуральних або спінальних гематом, що можуть спричинити тривалий або остаточний параліч. Ризик цих поодиноких явищ збільшується при застосуванні після операції постійних епідуральних катетерів або при одночасному введенні інших лікарських засобів, які впливають на гемостаз.

*Хворі літнього віку.*

Ризик виникнення кровотечі у хворих літнього віку вищий, ніж у інших хворих. Оскільки функція нирок зазвичай знижується з віком, у пацієнтів літнього віку виведення фондапаринуксу може бути знижене, та експозиція препарату збільшена (див. «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Тому Фрелсі® слід застосовувати з обережністю хворим літнього віку (див. «Спосіб застосування та дози»).

*Низька маса тіла.*

*Профілактика венозних тромбоемболій і лікування нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST.* У хворих, маса тіла яких нижче 50 кг, існує більший ризик виникнення кровотечі. Елімінація фондапаринуксу знижується з масою тіла. Таким хворим Фрелсі® слід застосовувати з обережністю (див. «Спосіб застосування та дози»).

*Ниркова недостатність.*

Фондапаринукс виводиться переважно нирками.

*Профілактика венозних тромбоемболій.* Пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв загрожує підвищений ризик виникнення кровотечі і венозних тромбоемболій, і лікувати їх слід з обережністю (див. «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Клінічні дані щодо пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв обмежені.

*Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST*.

Клінічні дані щодо застосування фондапаринуксу у дозі 2,5 мг 1 раз на добу для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих із кліренсом креатиніну в діапазоні 20−30 мл/хв обмежені. Тому можливість застосування оцінюється з точки зору співвідношення ризик/користь (див. «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

*Тяжка печінкова недостатність.*

*Профілактика венозних тромбоемболій і лікування нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST.* Коригувати дозу фондапаринуксу немає необхідності. Однак препарат слід застосовувати з обережністю, зважаючи на збільшений ризик кровотечі у зв’язку з недостатністю факторів коагуляції у хворих із тяжким ступенем печінкової недостатності (див. «Спосіб застосування та дози»).

*Індукована гепарином тромбоцитопенія.*

Фондапаринукс не зв’язується з фактором IV тромбоцитів і перехресно не реагує із сироваткою крові пацієнтів, хворих на тромбоцитопенію типу ІІ, індуковану гепарином. Фрелсі® слід з обережністю застосовувати для лікування хворих на тромбоцитопенію, індуковану гепарином, в анамнезі. Ефективність та безпеку застосування Фрелсі® для лікування хворих із тромбоцитопенією типу II, індукованою гепарином, не вивчали. Були отримані поодинокі повідомлення про розвиток індукованої гепарином тромбоцитопенії у хворих, які лікувалися фондапаринуксом. Зв’язок між лікуванням Фрелсі® та виникненням індукованої гепарином тромбоцитопенії на даний момент не встановлений.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (менше 23 мг), тобто, по суті, вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Клінічний досвід застосування препарату вагітним жінкам на даний час обмежений. Досліджень на тваринах недостатньо для визначення впливу на перебіг вагітності, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток через обмежену експозицію. Тому Фрелсі® не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважати потенційний ризик для плода.

*Годування груддю.*

Фондапаринукс екскретується у молоко щурів, але невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко жінки. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Проте пероральне всмоктування препарату в організм дитини малоймовірне.

*Фертильність.*

Немає даних щодо впливу фондапаринуксу на фертильність людини. У дослідженнях на тваринах вплив на фертильність не виявлений.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не проводили, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи.

***Спосіб застосування та дози.***

*Метод застосування.*

Фрелсі® призначений для підшкірної або внутрішньовенної ін’єкції. Не застосовувати внутрішньом’язово.

*Підшкірна ін’єкція.*

Під час застосування Фрелсі® у формі глибокої підшкірної ін’єкції пацієнт має перебувати у положенні лежачи. Місцями введення повинні бути поперемінно ліва та права антеролатеральна або ліва та права постеролатеральна стінка живота. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін’єкцією. Голку слід вводити на всю довжину перпендикулярно у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцем; протягом введення складку шкіри необхідно тримати затисненою.

Фрелсі® призначений лише для застосування під контролем лікаря.

Підшкірну ін’єкцію вводити так само, як і у разі застосування класичного шприца.

*Внутрішньовенна ін’єкція (лише перша доза при лікуванні хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST).*

Вводити внутрішньовенно через наявнувнутрішньовенну систему безпосередньо без розведення або з розведенням у невеликому об’ємі (25 або 50 мл) 0,9 % натрію хлориду. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін’єкцією. Систему або катетер після ін’єкції слід добре промити 0,9 % розчином натрію хлориду для того, щоб упевнитись, що лікарський засіб був введений повністю. При розведенні Фрелсі® 0,9 % розчином натрію хлориду введення слід проводити протягом 1−2 хвилин.

Перед застосуванням розчин для ін’єкцій необхідно візуально контролювати щодо відсутності видимих часток і зміни забарвлення.

Будь-який невикористаний препарат або матеріал необхідно утилізувати згідно з законодавчими нормами.

*Профілактика венозних тромбоемболій.*

*Обширні ортопедичні та абдомінальні втручання.*

Рекомендована доза Фрелсі® для дорослих становить 2,5 мг 1 раз на добу після операції у формі підшкірної ін’єкції.

Початкову дозу вводити не раніше ніжчерез 6 годин після завершення операції за умови досягнення гемостазу.

Лікування слід проводити до зниження ризику розвитку тромбоемболії, зазвичай до переведення хворого на амбулаторне лікування, не менше 5−9 діб після операції. Досвід показує, що у хворих, які перенесли операцію з приводу перелому стегна, протягом більше 9 діб існує ризик венозних тромбоемболій. Таким хворим рекомендується додаткове профілактичне застосування Фрелсі® терміном до 24 діб.

*Хворі з високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень за результатами індивідуальної оцінки ризику.*

Рекомендована доза Фрелсі® становить 2,5 мг 1 раз на добу у вигляді підшкірної ін’єкції. Тривалість лікування у такому випадку становить від 6 до 14 діб.

*Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST.*

Рекомендована доза Фрелсі® становить 2,5 мг 1 раз на добу у вигляді підшкірної ін’єкції. Лікування слід розпочинати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб або до виписки пацієнта із лікарні, якщо це відбудеться раніше.

Пацієнтам, яким слід проводити черезшкірне коронарне втручання у період лікування Фрелсі®, слід застосовувати нефракціонований гепарин під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі у пацієнта, включаючи час після введення останньої дози фондапаринуксу (див. «Особливості застосування»). Час поновлення підшкірного застосування Фрелсі® після видалення катетеравизначати на основі клінічного стану пацієнта. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST поновлення лікування Фрелсі® було розпочато не раніше ніж через 2 години після видалення катетера.

*Інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.*

Рекомендована доза препарату Фрелсі® становить 2,5 мг 1 раз на добу. Першу дозу препарату Фрелсі® вводити внутрішньовенно, наступні дози – шляхом підшкірної ін’єкції. Лікування слід розпочинати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб або до виписки пацієнта із лікарні, якщо це відбудеться раніше.

Пацієнтам, яким слід проводити не первинне черезшкірне коронарне втручання протягом лікування препаратом Фрелсі®, слід застосовувати нефракціонований гепарин під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі у пацієнта, включаючи час після введення останньої дози фондапаринуксу (див. «Особливості застосування»). Час поновлення підшкірного застосування фондапаринуксу після видалення катетера слід визначати на основі клінічного стану пацієнта. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST відновлення лікування препаратом Фрелсі® було розпочато не раніше ніж через 3 години після видалення катетера.

*Пацієнти, яким призначено коронарне шунтування (КШ).*

Пацієнтам з інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST або пацієнтам із нестабільною стенокардією/інфарктом міокарда без підйому сегмента ST, яким призначено коронарне шунтування (КШ), по можливості не слід застосовувати фондапаринукс протягом 24 годин до хірургічного втручання, а поновити його введення можна через 48 годин після операції.

*Особливі групи хворих.*

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування фондапаринуксу дітям не встановлені.

*Профілактика венозних тромбоемболій після хірургічного втручання.*

У разі хірургічного втручання слід суворо дотримуватися часу першої ін’єкції фондапаринуксу у пацієнтів віком ≥ 75 років та/або масою тіла < 50 кг, та/або із порушенням функції нирок із кліренсом креатиніну у діапазоні від 20 до 50 мл/хв.

Першу дозу фондапаринуксу слід вводити не раніше ніж через 6 годин після закриття хірургічної рани. Ін’єкцію не слід робити до встановлення гемостазу (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти літнього віку (від 75 років).*

Фрелсі® слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку, оскільки з віком погіршується функція нирок (див. «Особливості застосування»).

*Пацієнти з масою тіла менше 50 кг.*

*Профілактика венозних тромбоемболій і лікування нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST.*

У пацієнтів з масою тіла менше 50 кг існує підвищений ризик розвитку кровотечі. Виведення фондапаринуксу знижується зі зменшенням маси тіла. Таким пацієнтам фондапаринукс слід застосовувати з обережністю (див. «Особливості застосування»).

*Ниркова недостатність.*

*Профілактика венозних тромбоемболій.* Пацієнтам із легкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв) змінювати дозу не потрібно.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну 20−50 мл/хв за призначенням лікаря рекомендується застосовувати препарат у дозі 1,5 мг на добу (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Пацієнтам з кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв препарат Фрелсі® застосовувати не рекомендується.

*Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.*

Препарат Фрелсі® протипоказано застосовувати для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 20 мл/хв (див. «Протипоказання»). Коригувати дозу для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну 20 мл/хв і більше не потрібно.

*Порушення функції печінки.*

*Профілактика венозних тромбоемболій і лікування нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST.* Не потрібно коригувати дозування для хворих із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня. Хворим із тяжким ступенем печінкової недостатності препарат Фрелсі® слід застосовувати з обережністю, оскільки ця група пацієнтів не досліджувалася (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Фрелсі® дітям не встановлені.

***Передозування.***

Перевищення рекомендованих доз препарату Фрелсі® може призвести до підвищеного ризику виникнення кровотечі. Відомого антидоту до фондапаринуксу немає.

У разі передозування, що супроводжується геморагічними ускладненнями, слід припинити лікування та з’ясувати основну причину кровотечі. Слід розглянути питання про призначення відповідної терапії, такої як хірургічний гемостаз, поповнення крововтрати, переливання свіжої плазми крові, плазмаферез.

***Побічні реакції.***

Найчастіше реєстровані серйозні небажані реакції при застосуванні фондапаринуксу – це геморагічні ускладнення (у різних ділянках, включаючи рідкісні випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі) та анемія. Фондапаринукс слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення кровотечі (див. «Особливості застосування»).

Безпеку фондапаринуксу у дозі 2,5 мг вивчали у популяціях пацієнтів:

* після обширної ортопедичної операції на нижніх кінцівках, яким препарат застосовували протягом періоду до 9 днів;
* після операції у зв’язку з переломом стегна, яких лікували протягом 3 тижнів після початкової профілактики протягом 1 тижня;
* після хірургічного втручання на черевній порожнині, яких лікували протягом періоду до 9 днів;
* із ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень, яких лікували протягом періоду до 14 днів;
* які одержували лікування у зв’язку з гострим коронарним синдромом, що проявлявся нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда без підйому сегмента ST;
* які одержували лікування у зв’язку із гострим коронарним синдромом, що проявлявся інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST.

Наведені нижче побічні реакції представлені за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення класифікується як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000, < 1/1000), вкрай поодинокі (< 1/10000); побічні реакції зазначено у порядку зменшення проявів; ці побічні реакції слід інтерпретувати із урахуванням хірургічного і медичного контексту.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Система органів*** | ***Побічні явища* *у пацієнтів після обширних ортопедичних операцій на нижніх кінцівках та/або операції на черевній порожнині*** | ***Побічні реакції у терапевтичних хворих*** |
| Інфекції та інвазії | Поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. |  |
| Кров та лімфатична система | Часто: післяопераційна кровотеча, анемія. Нечасто: кровотеча (носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровохаркання, гематурія, гематома), тромбоцитопенія, пурпура, тромбоцитемія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції. | Часто: кровотеча (гематома, гематурія, кровохаркання, кровотеча з ясен).Нечасто: анемія. |
| Імунна система | Поодинокі: алергічні реакції (включаючи поодинокі повідомлення про ангіоневротичний набряк, анафілактоїдну/анафілактичну реакцію). | Поодинокі: алергічні реакції (включаючи поодинокі повідомлення про ангіоневротичний набряк, анафілактоїдну/анафілактичну реакцію). |
| Метаболізм та розлади травлення  | Поодинокі: гіпокаліємія. |  |
| Нервова система  | Поодинокі: тривожність, сонливість, вертиго, запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості. |  |
| Серцево-судинна система  | Поодинокі: артеріальна гіпотензія. |  |
| Дихальна система та органи грудної клітки | Поодинокі: задишка, кашель. | Нечасто: задишка. |
| Травний тракт | Нечасто: нудота, блювання. Поодинокі: абдомінальний біль, диспепсія, гастрит, запор, діарея. |  |
| Гепатобіліарна система | Нечасто: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів.Поодинокі: збільшення рівня білірубіну у сироватці крові. |  |
| Шкіра та підшкірні тканини | Нечасто: висипання, свербіж. | Нечасто: висипання, свербіж. |
| Загальні розлади та порушення у місці введення  | Нечасто: набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани.Поодинокі: біль у грудях, підвищена втомлюваність, гіперемія, біль у ногах, набряк геніталій, припливи, втрата свідомості. | Нечасто: біль у грудях. |

В інших дослідженнях або у період післяреєстраційного застосування зареєстровано рідкі випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі.

Профіль небажаних явищ, зареєстрований у програмі досліджень лікування гострого коронарного синдрому, узгоджується з небажаними реакціями на препарат, виявленими при застосуванні засобу для профілактики венозних тромбоемболій.

Кровотеча була часто зареєстрованим явищем у пацієнтів із нестабільною стенокардією/інфарктом міокарда без підйому сегмента ST та інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Частота підтверджених великих кровотеч становила 2,1 % (фондапаринукс) і 4,1 % (еноксапарин) протягом періоду до 9-го дня включно у досліджені фази ІІІ щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST, а частота підтверджених тяжких кровотеч за модифікованими критеріями ТІМІ становила 1,1 % (фондапаринукс) і 1,4 % (група контролю [нефракціонований гепарин/плацебо]) протягом періоду до 9-го дня включно у досліджені щодо інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST.

У досліджені нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST найчастіше зареєстрованими негеморагічними небажаними явищами (зареєстрованими щонайменше у 1 % учасників групи фондапаринуксу) були головний біль, біль у грудях і фібриляція передсердь.

У досліджені з участю пацієнтів з інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST найчастіше зареєстрованими негеморагічними небажаними явищами (зареєстрованими щонайменше у 1 % учасників групи фондапаринуксу) були фібриляція передсердь, пірексія, біль у грудях, головний біль, шлуночкова тахікардія, блювання та артеріальна гіпотензія.

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користь/ризик препарату. Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції.

***Термін придатності.***

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

Препарат Фрелсі® не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, оскільки дослідження щодо сумісності не проводили.

**Упаковка.** По 2 шприци по 0,5 мл у блістері. По 1 або 5 блістерів зі шприцами у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

**Дата останнього перегляду.** 22.12.2020.

**УТВЕРЖДЕНО**

**Приказ Министерства**

**здравоохранения Украины**

**26.04.2019 № 922**

**Регистрационное удостоверение**

**№ UA/17369/01/01**

**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.

**Фармакотерапевтичеcкая группа.** Антитромботические средства. Код АТХ В01А Х05.

***Фармакологические свойства.***

*Фармакодинамика.*

Фондапаринукс является синтетическим селективным ингибитором активированного фактора Х (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ ІІІ). 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 Сmax = 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 Сmax и AUC (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: Сmax – 0,39 мг/л (31 %), Тmax – 2,8 часа (18 %) и Сmin – 0,14 мг/л (56 %). У больных пожилого возраста, перенесших операции, связанные с переломом бедра, равновесные концентрации фондапаринукса были: Сmax – 0,50 мг/л (32 %), Сmin – 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 неизмененном виде, у здоровых добровольцев – 64–77 %. Период полувыведения (Т1/2) 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) Cmax 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 ІІІ, 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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболий у пациентов после операций на органах брюшной полости, которые имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений, например у пациентов после операции на брюшной полости в связи с онкологическим заболеванием.

Профилактика венозных тромбоэмболий 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 тромбоэмболии (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 сопровождаюся 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 единого 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/мм3), 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 тромбоэмболий.*

Препараты, которые могут повышать риск возникновения кровотечения, не следует применять совместно с фондапаринуксом. К этим средствам относятся дезирудин, фибринолитические средства, антагонисты рецепторов GP ІIb/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 тромбоэмболий. 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, сульфинпиразон, 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 GР IIb/IIIа 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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболий.*

Пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин грозит повышенный риск возникновения кровотечения и венозных тромбоэмболий, 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 тромбоэмболий 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»).

*Индуцированная 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 типа II, 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 течении 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 тромбоэмболий.*

*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 тромбоэмболии, 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 тромбоэмболий. Таким больным рекомендуется дополнительное профилактическое применение Фрелси сроком до 24 суток.

*Больные с высоким риском возникновения тромбоэмболических 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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболий 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 тромбоэмболий.* 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 тромбоэмболий 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/внутримозгового 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 тромбоэмболических 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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), единичные (≥ 1/10000, <1/1000 ), крайне единичные (<1/10000); побочные реакции указано 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. |
| Имунная система | Единичные: аллергические реакции (включая единичные уведомления об ангионевротическом отеке, анафилактоидною/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, гиперемия, боль в ногах, отек гениталий, приливы, потеря сознания.  | Нечасто: боль в груди. |

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 ІІІ относительно нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, а частота подтвержденных тяжелых кровотечений за модифицированными критериям ТІМІ 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.