



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

28.10.2024 № 0111-1192/24

На № _____ от _____

О внесении изменений в общую
характеристику лекарственного
препарата Фондапар-С
(фондапаринукс натрия)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения письмо ЗАО «ФармФирма «Сотекс» о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата Фондапар-С (МНН Фондапаринукс натрия), раствор для внутривенного и подкожного введения, 2.5 мг/0.5 мл.

Приложение: на 21 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

Информационное письмо

Об изменении Общей характеристики
лекарственного препарата Фондапар-С
(МНН – фондапаринукс натрия)

СПЕЦИАЛИСТАМ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Уважаемые специалисты системы здравоохранения!

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» выражает вам свое почтение и информирует об изменении Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) Фондапар-С, раствор для внутривенного и подкожного введения, 2,5 мг/0,5 мл (МНН – фондапаринукс натрия, номер регистрационного удостоверения ЛП-№(002172)-(РГ-RU) от 14.04.2023), согласно актуальной информации об опыте клинического применения препаратов, содержащих в качестве действующего вещества фондапаринукс натрия.

Были внесены изменения в раздел ОХЛП «Показания к применению»:

Исключены показания:

- Лечение тромбоза глубоких вен у взрослых пациентов.
- Лечение тромбоэмболии легочной артерии у взрослых пациентов за исключением гемодинамически нестабильных пациентов или пациентов, которые нуждаются в тромболитической терапии или эмболэктомии.

В настоящее время утверждены следующие показания к применению лекарственного препарата Фондапар-С, раствор для внутривенного и подкожного введения, 2,5 мг/0,5 мл:

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как при:
 - переломе костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде;
 - операции по замещению коленного сустава;
 - операции по замещению тазобедренного сустава.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания.
- Лечение острого коронарного синдрома у взрослых пациентов, выраженного как:
 - нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы у пациентов, которым не показано экстренное (в течение < 120 минут) инвазивное лечение (чрескожная коронарная реваскуляризация), с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии;
 - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) электрокардиограммы с целью

предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию, или у пациентов, первоначально не получавших никакой другой реперфузионной терапии.

- Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

Актуальная версия ОХЛП Фондапар-С, раствор для внутривенного и подкожного введения, 2,5 мг/0,5 мл приложена к данному Информационному письму.

Просьба сообщать о нежелательных реакциях

Также напоминаем, что важной составляющей в процессе формирования профиля безопасности лекарственных средств является своевременное и детальное информирование о наличии нежелательных реакций. Необходимо сообщать о возникновении нежелательных реакций или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта в уполномоченный орган Российской Федерации – Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

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

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Автоматизированная информационная система «Фармаконадзор»:

http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

Контактные данные ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

При возникновении вопросов, необходимости получения дополнительной информации или наличии информации о возникших нежелательных реакциях рекомендуется обращаться:

- По телефону «горячей линии» службы фармаконадзора: +7 (800) 250-48-25
- На адрес электронной почты службы фармаконадзора: pharmacovigilance@sotex.ru

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фондапар-С, 2,5 мг/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фондапаринукс натрия.

Каждый шприц содержит 2,5 мг фондапаринукса натрия в 0,5 мл раствора.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

От бесцветного до светло-желтого цвета прозрачный или с легкой опалесценцией раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как при:
 - переломе костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде;
 - операции по замещению коленного сустава;
 - операции по замещению тазобедренного сустава.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания.
- Лечение острого коронарного синдрома у взрослых пациентов, выраженного как:
 - нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы у пациентов, которым не показано экстренное (в течение < 120 минут) инвазивное лечение (чрескожная коронарная реваскуляризация), с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии;
 - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) электрокардиограммы с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию, или у пациентов, первоначально не получавших никакой другой реперфузионной терапии.
- Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Ортопедическая и полостная хирургия

Рекомендованная доза препарата Фондапар-С составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки после операции.

Начальную дозу вводят не ранее чем через 6 часов после завершения операции при условии надежного гемостаза.

Курс лечения должен продолжаться в течение периода повышенного риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, обычно до перевода пациента на амбулаторный режим, не менее 5–9 дней. Опыт показывает, что для пациентов, перенесших операцию по поводу перелома костей тазобедренного сустава, риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) сохраняется более 9 дней после операции. Для таких пациентов должно быть рассмотрено продление профилактического применения препарата Фондапар-С до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений

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

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Рекомендованная доза препарата Фондапар-С составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента из стационара, если она произошла ранее, чем через 8 дней.

Если пациенту предполагается проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне лечения препаратом Фондапар-С, в ходе ЧКВ следует вводить болюс нефракционированного гепарина (НФГ), согласно стандартной практике, принятой в данном лечебном учреждении; при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у пациента, и то, что на уровень этого риска влияет в том числе и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата Фондапар-С.

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

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Рекомендуемая доза препарата Фондапар-С составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первую дозу препарата вводят внутривенно, последующие дозы вводятся подкожно. Лечение следует начинать как можно быстрее после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента из стационара, если она произошла ранее, чем через 8 дней.

Если пациенту предполагается проведение не первичного ЧКВ на фоне лечения препаратом Фондапар-С, в ходе проведения ЧКВ следует вводить НФГ, согласно стандартной практике, принятой в данном лечебном учреждении; при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений, который имеется у пациента, и то, что на

уровень этого риска влияет в том числе и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата.

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

Пациенты, подвергающиеся аортокоронарному шунтированию (АКШ)

У пациентов, подвергающихся АКШ, по возможности, препарат Фондапар-С не вводят в течение 24 часов до операции. Введение препарата может быть возобновлено через 48 часов после АКШ.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Рекомендуемая доза препарата Фондапар-С составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Показанием к применению препарата Фондапар-С в дозе 2,5 мг является острый, симптоматический, изолированный, спонтанный тромбоз поверхностных вен нижних конечностей, при котором протяженность пораженного участка составляет не менее 5 см, и соответствующее поражение было документировано на основании результатов ультразвукового исследования или других объективных методов. Лечение следует начинать как можно скорее после установления диагноза и после исключения сопутствующего тромбоза глубоких вен или тромбоза поверхностных вен в пределах 3 см от сафено-фemorального соустья. У пациентов с высоким риском тромбоемболических осложнений продолжительность лечения должна составлять не менее 30 и не более 45 дней. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после проведения соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции.

Пациенты с предстоящим хирургическим вмешательством или другими инвазивными процедурами

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Препарат Фондапар-С следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, так как с возрастом снижается функция почек. У пожилых пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству, необходимо строго соблюдать время введения первой дозы препарата Фондапар-С.

Пациенты с низкой массой тела менее 50 кг

Профилактика венозных тромбоемболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST

У пациентов с массой тела менее 50 кг имеется повышенный риск развития кровотечения. Скорость выведения фондапаринукса натрия снижается при уменьшении массы тела. Препарат Фондапар-С следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения фондапаринукса натрия для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов с массой тела менее 50 кг не изучались, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозной тромбоэмболии

Не следует назначать препарат Фондапар-С пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 20 до 50 мл/мин, дозу следует снизить до 1,5 мг (0,3 мл) один раз в сутки. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижение дозы не требуется.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST

Применение препарата Фондапар-С не рекомендовано для применения у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Не следует назначать препарат Фондапар-С пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет от 20 до 50 мл/мин, дозу следует снизить до 1,5 мг (0,3 мл) один раз в сутки. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижение дозы не требуется. Безопасность и эффективность применения препарата Фондапар-С в дозе 1,5 мг для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов данной группы не изучались.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Фондапар-С не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат Фондапар-С следует назначать с осторожностью, так как применение данного препарата в этой группе пациентов не изучалось.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения препарата Фондапар-С у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучались, поэтому применение препарата у данной группы пациентов не рекомендуется.

Дети

Применение препарата Фондапар-С не рекомендовано у детей в возрасте до 17 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности.

Способ применения

Внутривенно или подкожно.

Фондапаринукс натрия нельзя вводить внутримышечно.

Парентеральные растворы перед введением следует внимательно осматривать на наличие твердых частиц и изменение цвета.

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

Препарат Фондапар-С вводится непосредственно в катетер или с использованием мини-контейнеров с 0,9%-м раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором

предварительно разводится препарат. После инъекции катетер промыть достаточным количеством 0,9%-го раствора натрия хлорида для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться в течение 1–2 минут.

Подкожное введение

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднебоковые поверхности передней брюшной стенки. Во избежание потери препарата не следует перед инъекцией удалять пузырьки воздуха из шприца. Игла должна вводиться глубоко на всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между большим и указательным пальцами; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Препарат Фондапар-С предназначен для применения только под контролем врача. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции только если врач считает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после проведения соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции.

Инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Фондапар-С представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Фондапар-С предназначен только для подкожного и внутривенного введения. Не применять внутримышечно!

Кровотечение

Фондапаринукс натрия, как и другие антикоагулянты, следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечений по причине наследственных или приобретенных нарушений свертываемости крови (например, число тромбоцитов менее 50000/мм³), заболеваний желудочно-кишечного тракта с изъязвлениями в активной фазе (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения), недавно перенесенного внутричерепного кровоизлияния или оперативного вмешательства на головном, спинном мозге или органе зрения, тяжелого нарушения функции печени, а также в особых группах пациентов, как описано ниже.

Не следует применять одновременно с фондапаринуксом натрия для профилактики венозных тромбозомболических осложнений препараты, под действием которых повышается риск кровотечения. К таким препаратам относятся дезирудин, фибринолитические средства, антагонисты гликопротеиновых рецепторов Пб/IIIa тромбоцитов, гепарин, гепариноиды, низкомолекулярный гепарин (НМГ) или антагонисты витамина К (АВК). При необходимости можно проводить

соответствующее лечение антагонистом витамина К в соответствии с информацией, представленной в разделе 4.5.

Антитромбоцитарные лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, сульфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) следует применять с осторожностью. В случае крайней необходимости в сопутствующем применении таких препаратов требуется тщательное наблюдение за пациентом.

ЧКВ и риск тромбообразования в проводниковых катетерах

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

У пациентов с НС/ИМбпST и ИМпST, перенесших непервичное ЧКВ, использование фондапаринукса натрия в качестве единственного антикоагулянта во время ЧКВ не рекомендуется из-за повышенного риска тромбообразования проводникового катетера. Поэтому в соответствии со стандартной практикой следует использовать введение дополнительного болюса НФГ.

Тромбоз поверхностных вен

Следует исключить сопутствующий тромбоз глубоких вен или тромбоз поверхностных вен, при котором пораженный участок локализован на протяжении не более 3 см от сафено-фemorального соустья, так как применение препарата Фондапар-С в дозе 2,5 мг не изучалось при наличии вышеуказанных диагнозов. Эффективность и безопасность препарата Фондапар-С в дозе 2,5 мг не изучались у следующих групп пациентов: пациенты с тромбозом поверхностных вен после склеротерапии или осложнений в интравенозном русле, пациенты с тромбозом поверхностных вен в анамнезе в предыдущие 3 месяца, пациенты с тромбозэмболическими осложнениями в анамнезе в предыдущие 6 месяцев или пациенты, имеющие активную злокачественную опухоль.

Спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция

При применении препарата Фондапар-С одновременно с проведением спинномозговой/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции при проведении «больших» ортопедических операций нельзя исключить возможность развития эпидуральных или спинальных гематом, которые могут приводить к длительному или постоянному параличу. Риск этих редких явлений может увеличиваться при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или одновременном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста более подвержены риску развития кровотечения, чем остальная популяция. Поскольку функция почек обычно снижается с возрастом, у пациентов пожилого возраста выведение фондапаринукса натрия может быть снижено,

и, таким образом, экспозиция препарата увеличена. Препарат Фондапар-С у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) следует применять с осторожностью.

Пациенты с низкой массой тела

Профилактика венозной тромбоэмболии

У пациентов с массой тела менее 50 кг имеется повышенный риск развития кровотечения. Скорость выведения фондапаринукса натрия снижается при уменьшении массы тела. Препарат Фондапар-С следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Нет достаточных клинических данных по применению фондапаринукса натрия у пациентов с массой тела менее 50 кг, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

Фондапаринукс натрия в основном выводится почками.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин повышается риск кровотечений и венозных тромбоэмболических осложнений, поэтому фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью. Нет достаточных клинических данных по применению фондапаринукса натрия у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Фондапаринукс натрия не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина в диапазоне 20–50 мл/мин доза должна быть снижена до 1,5 мг один раз в сутки.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Коррекции дозы при применении у данной группы пациентов не требуется, однако в связи с дефицитом факторов свертывающей системы крови у пациентов с тяжелыми формами поражения печени повышается риск развития кровотечения, поэтому применять препарат Фондапар-С у таких пациентов следует с осторожностью.

Лечение тромбоза поверхностных вен

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

Пациенты с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией

Препарат Фондапар-С следует применять с осторожностью у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) в анамнезе. Эффективность и безопасность препарата Фондапар-С у пациентов с ГИТ II типа в отдельных клинических исследованиях не изучалась. Фондапаринукс натрия не связывается с 4-м тромбоцитарным фактором и обычно не вызывает перекрестных сывороточных реакций у пациентов с ГИТ II типа. Несмотря на это, получены редкие спонтанные сообщения о развитии ГИТ у пациентов, получавших фондапаринукс натрия.

Дети

Применение препарата Фондапар-С не рекомендовано у детей в возрасте до 17 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 2,5 мг (1 шприц 0,5 мл), то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фондапаринукс натрия не ингибирует изоферменты группы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4) *in vitro*. Следовательно, не следует ожидать взаимодействия препарата Фондапар-С *in vivo* с другими лекарственными препаратами на уровне подавления метаболизма, опосредованного системой CYP. Поскольку связывание фондапаринукса натрия с белками плазмы, за исключением антитромбина III (АТ III), незначительно, не следует ожидать взаимодействия с другими лекарственными веществами на уровне конкурентного связывания с белками плазмы крови.

В клинических исследованиях фондапаринукса натрия было показано, что его совместное назначение с пероральными антикоагулянтами (варфарином), ингибиторами тромбоцитов (ацетилсалициловой кислотой), нестероидными противовоспалительными препаратами (пироксикамом) и сердечными гликозидами (дигоксином) не влияет на фармакокинетику или фармакодинамику фондапаринукса натрия. Фондапаринукс натрия не влиял ни на активность варфарина, ни на время кровотечения в ходе лечения ацетилсалициловой кислотой или пироксикамом, ни на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина в равновесном состоянии.

Последующее лечение другим антикоагулянтом

Продолжение антикоагулянтной терапии гепарином или низкомолекулярным гепарином возможно через день после последней инъекции фондапаринукса натрия.

При необходимости последующего лечения антагонистом витамина К лечение фондапаринуксом натрия продолжают до достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

В период применения препарата Фондапар-С кормление грудью не рекомендуется. Фондапаринукс натрия выделяется с молоком у крыс; неизвестно, выделяется ли он с молоком у человека.

Фертильность

Данные о влиянии фондапаринукса натрия на фертильность человека отсутствуют. Исследования на животных не показали какого-либо влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Безопасность фондапаринукса в дозе 2,5 мг изучалась у 3595 пациентов, перенесших ортопедические операции, при применении до 9 дней, у 327 пациентов, перенесших операции по поводу перелома бедра, при применении до 4 недель, у 1407 пациентов, перенесших операции на брюшной полости, при применении до 9 дней и у 425 нехирургических пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений при применении до 14 дней.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные при применении фондапаринукса натрия.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции у пациентов с обширными ортопедическими операциями на нижних конечностях и/или на органах брюшной полости	Нежелательные реакции у пациентов нехирургического профиля
Инфекции и инвазии	<i>Редко</i> : инфицирование послеоперационной раны	

<p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</p>	<p><i>Часто:</i> анемия, послеоперационное кровотечение) <i>Нечасто:</i> кровотечения* (носовое, из желудочно-кишечного тракта, кровохарканье, гематурия, гематома), пурпура, тромбоцитопения, тромбоцитемия, аномалии тромбоцитов, нарушение свертывания крови</p>	<p><i>Часто:</i> кровотечения (гематома, гематурия, кровохарканье, кровоточивость десен) <i>Нечасто:</i> анемия</p>
<p>Нарушения со стороны иммунной системы</p>	<p><i>Редко:</i> аллергические реакции (включая очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакциях)</p>	<p><i>Редко:</i> аллергическая реакция (включая очень редкие сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной и/или анафилактической реакциях)</p>
<p>Нарушения метаболизма и питания</p>	<p><i>Редко:</i> гипокалиемия</p>	
<p>Психические нарушения</p>	<p><i>Редко:</i> тревога, спутанное сознание</p>	
<p>Нарушения со стороны нервной системы</p>	<p><i>Редко:</i> сонливость, вестибулярное расстройство, головокружение, головная боль</p>	
<p>Нарушения со стороны сосудов</p>	<p><i>Редко:</i> артериальная гипотензия</p>	
<p>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</p>	<p><i>Редко:</i> одышка, кашель</p>	<p><i>Нечасто:</i> одышка</p>
<p>Желудочно-кишечные нарушения</p>	<p><i>Нечасто:</i> тошнота, рвота <i>Редко:</i> боль в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея</p>	

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Нечасто:</i> повышение активности печеночных ферментов в крови, нарушение функции печени <i>Редко:</i> билирубинемия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Нечасто:</i> кожная сыпь, кожный зуд	<i>Нечасто:</i> кожная сыпь, кожный зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Нечасто:</i> отек, периферический отек, лихорадка, выделения из раны <i>Редко:</i> загрудинные боли, слабость, боль в нижних конечностях, гиперемия лица, приливы, синкопальное состояние, отек гениталий	<i>Нечасто:</i> боль в грудной клетке

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

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

Факс: (+374-10) 232118, 232942

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 299-53-58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000 г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: 8 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: (0800) 800-26-26

Факс: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дозы препарата Фондапар-С, превышающие рекомендованные, могут привести к повышению риска кровотечения. Антидот фондапаринукса натрия неизвестен.

Лечение

В случае передозировки, сопровождающейся геморрагическими осложнениями, следует прекратить лечение и выяснить основную причину кровотечения. Необходимо принять решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы, плазмаферез.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; другие антитромботические средства.

Код АТХ: В01АХ05

Механизм действия

Фондапаринукс натрия является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса натрия является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную способность АТ III нейтрализовать фактор Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты.

Анти-Ха активность

Фармакодинамика/фармакокинетика фондапаринукса натрия определяется его концентрациями в плазме, выраженными через анти-Ха-факторную активность. Для калибровочной оценки анти-Ха активности может быть использован только фондапаринукс натрия, для этого не подходит международный стандарт гепарина или низкомолекулярные гепарины. Результатом такой калибровки является выражение концентрации фондапаринукса натрия в мг калибровочного фондапаринукса/литр.

Фармакодинамические эффекты

В дозе 2,5 мг фондапаринукс натрия не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) или протромбиновое время (ПВ)/международное нормализованное отношение (МНО) в плазме крови, ни на время кровотечения или фибринолитическую активность. Однако были получены редкие спонтанные сообщения об удлинении АЧТВ при применении фондапаринукса натрия в дозировке 2,5 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

У здоровых лиц пожилого возраста фармакокинетика фондапаринукса натрия является линейной в диапазоне доз 2–8 мг подкожно. При однократном введении в сутки равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3 – 4 дня при увеличении в 1,3 раза значений C_{max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

Средние (CV %) фармакокинетические параметры равновесных концентраций фондапаринукса натрия у пациентов, перенесших операции по замене тазобедренного сустава и получавших фондапаринукс натрия подкожно в дозе 2,5 мг в сутки, были: $C_{max} - 0,39$ мг/л (31 %), $t_{max} - 2,8$ часа (18 %) и $C_{min} - 0,14$ мг/л (56 %). У пациентов старшей возрастной группы, перенесших операции по поводу перелома тазобедренного

сустава, равновесные концентрации фондапаринукса натрия были следующими: C_{\max} – 0,50 мг/л (32 %), C_{\min} – 0,19 мг/л (58 %).

Распределение

У здоровых добровольцев фондапаринукс натрия при внутривенном или подкожном введении в основном распределяется в крови и только в незначительной степени в межклеточной жидкости, поскольку кажущийся объем распределения в состоянии равновесия и нестабильном состоянии составлял 7–11 л. *In vitro* фондапаринукс натрия в высокой степени (не менее 98,6–97 % в диапазоне концентрации 0,5–2 мг/мл) и специфически дозозависимо связывается с антитромбином III (АТ III). Связывание фондапаринукса натрия с другими белками плазмы, в том числе с тромбоцитарным фактором IV, или эритроцитами незначительно.

Поскольку фондапаринукс натрия связывается с белками плазмы в незначительной степени, за исключением АТ III, взаимодействия с другими лекарственными препаратами за счет вытеснения из связи с белками не ожидается.

Биотрансформация

In vivo метаболизм фондапаринукса натрия не был изучен, поскольку большая часть введенной дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой у пациентов с нормальной функцией почек. Признаки метаболизма фондапаринукса натрия и, в частности, образования активных метаболитов отсутствуют.

Фондапаринукс натрия не ингибирует ферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4) *in vitro*, поэтому не ожидается взаимодействия фондапаринукса натрия с другими лекарственными препаратами *in vivo* посредством ингибирования метаболизма, опосредованного системой CYP.

Элиминация

Фондапаринукс натрия на 64–77 % выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 17 часов у молодых здоровых лиц, и около 21 часа – у здоровых пациентов пожилого возраста. У пациентов с нормальной функцией почек среднее значение клиренса фондапаринукса натрия составляет 7,82 мл/мин.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов хирургического профиля

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин) плазменный клиренс фондапаринукса натрия в 1,2–1,4 раза ниже у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) и в среднем в 2 раза ниже у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин). При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) плазменный клиренс фондапаринукса натрия примерно в 5 раз ниже, чем при нормальной функции почек. Терминальные значения $T_{1/2}$ фондапаринукса натрия составили 29 часов у пациентов с умеренной и 72 часа у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью соответственно. Фондапаринукс не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

В фармакокинетической модели использовались данные о пациентах с клиренсом креатинина менее 23,5 мл/мин, перенесших операции на нижних конечностях и получавших фондапаринукс натрия. В результате фармакокинетического

моделирования было показано, что использование фондапаринукса натрия у пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 30 мл/мин в дозировке 1,5 мг в сутки или 2,5 мг через день соответствует таковому у пациентов с легкой и средней степенью тяжести нарушения функции почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин), получающих 2,5 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

После однократного подкожного введения фондапаринукса натрия пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести (функциональный класс В по классификации Чайлд – Пью), C_{max} и AUC снижались на 22 % и 39 %, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Снижение концентрации фондапаринукса натрия в плазме объясняется уменьшением связывания с АТ III из-за сниженного уровня этого фермента в плазме у пациентов с нарушением функции печени, в результате чего увеличивается выведение фондапаринукса натрия почками. В связи с этим ожидается, что концентрация несвязанного фондапаринукса останется неизменной у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, поэтому коррекция дозы с учетом фармакинетики не требуется. Фармакокинетика фондапаринукса натрия при тяжелой степени печеночной недостаточности не изучалась.

Дети

Применение фондапаринукса натрия для профилактики ВТЭО, лечения тромбоза поверхностных вен или лечения острого коронарного синдрома в этой возрастной группе не было исследовано.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет, перенесших ортопедическую операцию, расчетный клиренс был в 1,2-1,4 раза ниже, чем у пациентов моложе 65 лет.

Пол

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

Раса

Запланированных исследований фармакокинетических различий не проводилось. Однако испытания, проводившиеся с участием здоровых лиц азиатского происхождения (Япония), не выявили различий в фармакокинетическом профиле по сравнению с таковым у здоровых лиц европеоидной расы. Аналогично, не наблюдали различий в клиренсе фондапаринукса натрия у пациентов европеоидной и негроидной расы, перенесших ортопедические операции.

Масса тела

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Хлороводородной кислоты раствор 0,01 М или Натрия гидроксида раствор 0,005 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием данных по совместимости раствор препарата Фондапар-С не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Подкожные инъекции

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарствами.

Внутривенные инъекции (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST)

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением 0,9 %-го раствора натрия хлорида (см. раздел 4.2.).

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл в шприцы стеклянные стерильные, градуированные из бесцветного стекла тип I; с иглой, защитным колпачком, с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца, или без него.

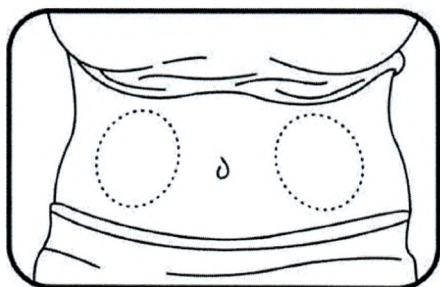
По 2 шприца в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полиэтиленовой.

5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона. Пачка с двух сторон заклеена наклейками для контроля вскрытия или без наклеек.

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

Инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Фондапар-С

1. Выберите место для проведения инъекции в правой или левой части живота. Оптимальный участок для инъекций – 5–6 см справа или слева от пупка.



2. Тщательно вымойте мыльным раствором руки и участок живота, куда Вы будете вводить препарат. Высушите их.
3. Примите удобное положение «сидя» или «лежа». Место инъекции должно хорошо просматриваться.

4. Недопустимо введение препарата в измененные участки кожного покрова (рубцы, кровоподтеки, раны). При многократных инъекциях следует чередовать участки кожи (например, один день – справа, один день – слева от пупка).

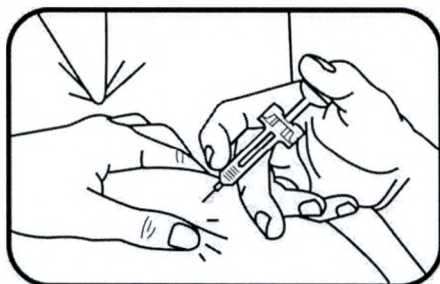
5. Протрите место инъекции спиртовой салфеткой.

6. Вскройте упаковку одноразового шприца с препаратом Фонапар-С. Достаньте шприц и снимите с иглы защитный колпачок. После снятия колпачка не допускайте соприкосновения иглы с любыми поверхностями. Помните: игла — стерильная!

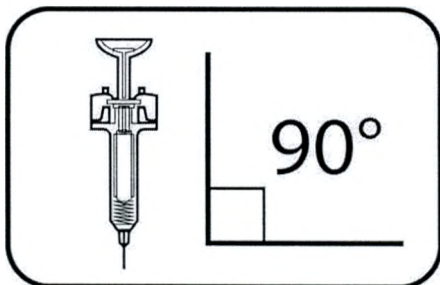
Шприц готов к использованию. Не нажимайте на поршень шприца для вытеснения пузырьков воздуха до введения иглы в место инъекции.

Не разбирайте конструкцию шприца!

Удерживайте шприц в руке указательным и средним пальцами, большой палец положите на поршень, не нажимая на него. Большим и указательным пальцами другой руки сформируйте складку кожи в месте, которое Вы обработали спиртовой салфеткой. Удерживайте кожную складку все время, пока Вы вводите препарат.



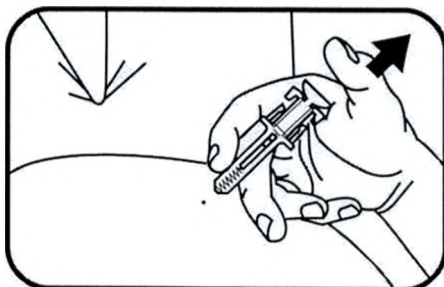
7. Введите иглу шприца на всю ее длину в кожную складку вертикально под углом 90° .



8. Нажмите большим пальцем на поршень шприца для введения препарата в подкожную жировую ткань живота. Аккуратно извлеките иглу.

9. Отпустите кожную складку.

Если Вы использовали предварительно заполненный шприц с защитной системой иглы, то после введения препарата защитный механизм автоматически закроет иглу. Он активируется только после полного опустошения шприца.



10. После введения препарата место инъекции не растирайте!

При применении препарата строго придерживайтесь рекомендаций, представленных в данной инструкции.

Нет особых требований к утилизации. После выполнения инъекции шприц может быть подвергнут утилизации в соответствии с обычной процедурой удаления медицинских отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел: + 7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +77017076181

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 130, 7-й этаж

Тел.: +996 (312) 66-33-42, +996 (312) 66-33-46

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002172)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 22.07.2024 № 14957

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата **Фонданар-С** доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org>.