

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 X (Ха). Антитромботична активність фондапаринуксу є результатом селективного пригнічення фактора Ха, опосередкованого антитромбіном III (АТ III). 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 пацієнтів з 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 $C_{\max} = 0,34$ 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 $C_{\max}$ і AUC (площі під кривою).

Середні (коефіцієнт варіації – КВ, %) фармакокінетичні параметри фондапаринуксу у стані рівноваги у пацієнтів, які перенесли операції на кульшовому суглобі та застосовували фондапаринукс у дозі 2,5 мг 1 раз на добу, були: $C_{\max}$ – 0,39 мг/л (31 %), $T_{\max}$ – 2,8 години (18 %) і $C_{\min}$ – 0,14 мг/л (56 %). У пацієнтів літнього віку, які перенесли операції, пов'язані з переломом стегна, рівноважні концентрації фондапаринуксу були: $C_{\max}$ – 0,50 мг/л (32 %), $C_{\min}$ – 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 III, взаємодії з іншими лікарськими засобами шляхом витіснення зі зв'язку з 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 ($T_{1/2}$) 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 з 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 у 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 незмінною 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) $C_{\max}$ 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 III, оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю концентрація АТ III у плазмі крові є нижчою. Таким чином, результатом цього є збільшений нирковий кліренс фондапаринуксу.

У пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня фармакокінетику фондапаринуксу не вивчали (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.

Пацієнти 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 від 75 років порівняно з хворими віком до 65 років. Аналогічний взаємозв'язок між кліренсом препарату і віком спостерігався при лікуванні пацієнтів із тромбозом глибоких вен.

Стать.

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

Раса.

Планових досліджень фармакокінетичних розходжень не проводили. Однак дослідження з участю здорових дорослих монголоїдної раси не виявили розходжень у фармакокінетичному профілі порівняно з таким у здорових добровольців європеїдної раси. Не спостерігалось розходжень у кліренсі препарату з плазми крові хворих негроїдної та європеїдної рас, які перенесли ортопедичні операції.

Маса тіла.

Кліренс фондапаринуксу з 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 при 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 хвилин) 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, які 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 добу 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 пацієнтів 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 з 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 з 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 пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення кровотечі, зокрема з вродженими або набутими порушеннями системи згортання крові у формі кровотеч (наприклад, із кількістю тромбоцитів $< 50000/\text{мм}^3$), виразковою хворобою шлунка та кишечника 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 IIb/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 GP IIb/IIIa 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.

Пацієнти літнього віку.

Ризик виникнення кровотечі у пацієнтів літнього віку вищий, ніж в 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 з підйомом сегмента ST.

У пацієнтів, 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» і «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 II, 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 мало ймовірно.

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 пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST).

Вводити внутрішньовенно через наявну внутрішньовенну 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 ніж через 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 пацієнтів, 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.

Пацієнти 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 катетера визначати 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 з 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 пацієнтів.

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 пацієнтів 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), вкрай поодинокі ($< 1/10000$); побічні реакції зазначено у порядку зменшення проявів; ці побічні реакції слід інтерпретувати з урахуванням хірургічного і медичного контексту.

<i>Система органів</i>	<i>Побічні явища у пацієнтів після обширних ортопедичних операцій на нижніх кінцівках та/або операції на черевній порожнині</i>	<i>Побічні реакції у терапевтичних хворих</i>
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 зареєстровані рідко 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 дослідженні фази III щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST, а частота підтверджених тяжких кровотеч за модифікованими критеріями TIMI становила 1,1 % (фондапаринукс) і 1,4 % (група контролю [нефракціонований гепарин/плацебо]) протягом періоду до 9-го дня включно у дослідженні щодо інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST.

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

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

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

Умови зберігання.

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

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.