

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арикстра

Регистрационный номер: П N015462/01

Торговое наименование: Арикстра

Международное непатентованное наименование: фондапаринукс натрия

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав

Название вещества	Количество на шприц	
Действующее вещество:		
Фондапаринукс натрия	1,5 мг	2,5 мг
Вспомогательные вещества:		
Натрия хлорид	2,5 мг	4,2 мг
Натрия гидроксид	в виде 0,005 М раствора, используют, если pH < 6	в виде 0,005 М раствора, используют, если pH < 6
Хлористоводородная кислота	в виде 0,01 М раствора, используют, если pH > 8	в виде 0,01 М раствора, используют, если pH > 8
Вода для инъекций	до 0,3 мл	до 0,5 мл

Описание

Прозрачный или почти прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства; другие антитромботические средства.

Код АТХ: B01AX05.

Фармакологические свойства

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.

Фармакодинамика

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.

Фармакокинетика

Всасывание

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 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 препарат Арикстра подкожно в дозе 2,5 мг в сутки, были: $C_{\max}$ 0,39 мг/л (31 %), $t_{\max}$ – 2,8 час (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: $C_{\max}$ – 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 распределялся 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 98,6–97,0 % в диапазоне концентрации 0,5–2 мг/мл) и специфически дозозависимо связывается с АТ III. Связывание фондапаринукса натрия с другими белками плазмы, в том числе с тромбоцитарным фактором IV, или с эритроцитами незначительно.

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

Биотрансформация

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

Выведение

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозных тромбоэмболических 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 применение 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. Более низкие концентрации фондапаринукса в плазме крови обусловлены уменьшением связывания с АТ III вследствие снижения активности АТ III в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью, что приводит к увеличению почечного клиренса фондапаринукса. В связи с этим ожидается, что концентрация несвязанного фондапаринукса останется неизменной у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, поэтому коррекции дозы с учетом фармакокинетики

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 изучалось.

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Раса

В проспективных исследованиях не изучались фармакокинетические различия. 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 между пациентами европеоидной и негроидной расы, перенесшими ортопедические операции.

Масса тела

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

Показания к применению

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как:
 - перелом костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде;
 - операции по замене коленного сустава;
 - операции по замене тазобедренного сустава.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений (например, при онкологических операциях на органах брюшной полости).

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов нехирургического профиля при наличии факторов высокого риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания (например, при сердечной недостаточности, и/или острых респираторных расстройствах, и/или острым инфекционным или воспалительном заболевании).
- Лечение острого коронарного синдрома:
 - взрослые пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, которым не показано экстренное (в течение < 120 минут) инвазивное лечение (чрескожная коронарная реваскуляризация)
 - взрослые пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) электрокардиограммы, получающие тромболитическую терапию или изначально не получавшие никакой другой реперфузионной терапии.
- Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к фондапаринуксу натрия или любому другому компоненту препарата.
- Активное клинически значимое кровотечение.
- Острый бактериальный эндокардит.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 20 мл/мин).

С осторожностью

Фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечения, например, с врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови (например, при количестве тромбоцитов < 50 000/мм³), с обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, недавним внутримозговым кровоизлиянием, вскоре после офтальмологической операции или у особых групп пациентов.

К группам повышенного риска развития кровотечений на фоне применения антикоагулянтов относятся: пациенты старше 75 лет, пациенты с массой тела менее 50 кг, пациенты с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин). Для профилактики ВТЭО не следует одновременно назначать фондапаринукс с препаратами, которые могут увеличить риск кровотечения, такими, как десирудин,

фибринолитические препараты, антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa, гепарин, гепариноиды, низкомолекулярные гепарины (НМГ) или антагонисты витамина К (АВК). Антитромбоцитарные лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л, сульфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) следует применять с осторожностью. Если их совместное применение необходимо, важен тщательный мониторинг.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

В период применения препарата Арикстра 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.

Способ применения и дозы

Фондапаринукс натрия нельзя вводить внутримышечно.

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

Система защиты иглы предварительно наполненных шприцев Арикстра разработана с учетом требований по безопасности, снабжена системой для защиты от укола иглой после инъекции.

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 пальцем; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

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

Препарат Арикстра вводится непосредственно в катетер или с использованием мини-контейнеров с 0,9 % раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится препарат. После инъекции катетер промыть достаточным количеством 0,9 % раствора натрия хлорида для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться в течение 1–2 минут.

Взрослые

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Ортопедическая и полостная хирургия

Рекомендованная доза препарата Арикстра 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 шейки бедра риск ВТЭО сохраняется более 9 дней после операции. Для таких пациентов должно быть рассмотрено продление профилактического применения препарата Арикстра до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений

Рекомендованная доза препарата Арикстра составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Изученная продолжительность лечения в этом случае составляет от 6 до 14 дней.

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Рекомендованная доза препарата Арикстра 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 ЧКВ на фоне лечения препаратом Арикстра, в ходе проведения ЧКВ следует вводить болус нефракционированного гепарина (НФГ), согласно стандартной практике; при этом необходимо учитывать риск развития

кровотечения у пациента и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата Арикстра.

Время возобновления введения препарата Арикстра после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение препаратом Арикстра возобновлялось не ранее, чем через 2 часа после удаления катетера.

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Рекомендуемая доза препарата Арикстра 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 Арикстра, в ходе проведения ЧКВ следует вводить болюс НФГ, согласно стандартной практике, при этом необходимо учитывать риск развития кровотечений у пациента и время, прошедшее с момента введения последней дозы препарата.

Время возобновления введения препарата Арикстра после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение препаратом Арикстра возобновлялось не ранее, чем через 3 часа после удаления катетера.

Пациенты, подвергающиеся аортокоронарному шунтированию (АКШ)

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

Лечение тромбоза поверхностных вен

Рекомендуемая доза препарата Арикстра составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Показанием к применению препарата Арикстра 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 быстрее 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 тромбоэмболических

осложнений продолжительность лечения должна составлять не менее 30 и не более 45 дней. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением 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 в течение не менее 24 часов перед хирургической операцией. Применение фондапаринукса можно возобновить не менее чем через 6 часов после восстановления гемостаза.

Особые группы пациентов

Дети

Применение препарата Арикстра не рекомендовано у детей в возрасте младше 17 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности.

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Препарат Арикстра следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, т. к. с возрастом снижается функция почек. У пожилых пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству, необходимо строго соблюдать время введения первой дозы препарата Арикстра.

Пациенты с низкой массой тела

Профилактика венозных тромбозмболических 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 снижается при уменьшении массы тела. Препарат Арикстра следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Эффективность и безопасность применения препарата Арикстра 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 тромбозмболии

Не следует назначать препарат Арикстра 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 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 Арикстра не рекомендовано для применения у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина более 20 мл/мин коррекции дозы не требуется.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Не следует назначать препарат Арикстра 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 один раз в сутки. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижение дозы не требуется. Безопасность и эффективность применения препарата Арикстра 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 Арикстра не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат Арикстра следует назначать с осторожностью, так как применение данного препарата в этой группе пациентов не изучалось.

Лечение тромбоза поверхностных вен

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

Побочное действие

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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

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

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

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

Последующее лечение другим антикоагулянтом

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

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

Передозировка

Симптомы

Дозы препарата Арикстра, 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 крови, плазмаферез.

Особые указания

ЧКВ и риск тромбирования проводникового катетера

У пациентов с ИМпST, подвергшихся первичному ЧКВ, не рекомендуется использовать фондапаринукс до и во время проведения процедуры ЧКВ. Аналогичным образом, не рекомендуется использовать фондапаринукс до и во время 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 в качестве единственного антикоагулянта во время ЧКВ не рекомендуется из-за повышенного риска тромбирования проводникового катетера. Поэтому в соответствии со стандартной практикой во время непервичного ЧКВ следует использовать введение дополнительного болюса НФГ.

Для лечения тромбоза поверхностных вен

Фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, повышающими риск развития кровотечений.

До начала лечения фондапаринуксом необходимо подтвердить наличие тромбоза поверхностных вен на расстоянии более 3 см от сафено-фemorального перехода, а сопутствующий тромбоз глубоких вен (ТГВ) должен быть исключен с помощью компрессионного УЗИ или другого объективного метода обследования. Данных по

применению фондапаринукса в дозе 2,5 мг у пациентов с тромбозом поверхностных вен с сопутствующим ТГВ или с тромбозом поверхностных вен в пределах 3 см от сафено-фemorального перехода нет.

Безопасность и эффективность фондапаринукса в дозе 2,5 мг не изучали в следующих группах: у пациентов с тромбозом поверхностных вен после склеротерапии или пациентов с осложненным течением после внутривенного введения; у пациентов с тромбозом поверхностных вен в анамнезе в предыдущие 3 месяца; у пациентов с историей венозной тромбоземболической болезни в предшествующие 6 месяцев; у пациентов с активным злокачественным новообразованием.

При спинальной / эпидуральной анестезии

При проведении спинальной / эпидуральной анестезии или люмбальной пункции у пациентов, перенесших большие ортопедические операции, на фоне применения препарата Арикстра, 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 может быть снижено, и, таким образом, экспозиция препарата увеличена. Препарат Арикстра у пациентов пожилого возраста следует применять с осторожностью.

Пациенты с низкой массой тела

- *Профилактика венозных тромбоземболических 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 снижается при уменьшении массы тела. Препарат Арикстра следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

- *Лечение тромбоза поверхностных вен*

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

Нарушение функции почек

Фондапаринукс, в основном, выводится почками.

- *Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений*

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

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

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

- *Лечение тромбоза поверхностных вен*

Фондапаринукс 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.

Тяжелые нарушения функции печени

- *Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без или с подъемом сегмента ST*

Коррекция 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 Арикстра у таких пациентов следует с осторожностью.

- *Лечение тромбоза поверхностных вен*

Нет достаточных данных о применении фондапаринукса у данной группы пациентов. Поэтому его применение у данной группы пациентов не рекомендуется.

Пациенты с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией

Препарат Арикстра следует применять с осторожностью у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) в анамнезе. Эффективность и безопасность препарата Арикстра у пациентов с ГИТ II типа в отдельных клинических исследованиях

не изучалась. Фондапаринукс не связывается с 4-ым 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.

Аллергия на латекс

Основание иглы готового градуированного шприца может содержать сухой натуральный латекс, который потенциально может вызвать аллергическую реакцию у лиц с гиперчувствительностью к латексу.

Содержание натрия в одной дозе препарата

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть практически не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 5 мг/мл.

По 0,3 мл или 0,5 мл препарата в шприц из нейтрального стекла типа I вместимостью 1 мл и закрытый поршнем-пробкой из хлорбутилового эластомера, снабженный автоматической системой безопасности.

По 5 шприцев в пластиковый поддон. По 2 поддона в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

Производитель

Аспен Нотр Дам де Бондевиль

1 рю де Л'Аббэ 76960 Нотр Дам де Бондевиль, Франция

Вторичная (потребительская) упаковка / выпускающий контроль качества

ООО «СКОПИНФАРМ», Россия

391800, Рязанская обл., Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., здание 1

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Аспен Хэлс»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2

Тел.: (495) 969 20 51,

факс: (495) 969 20 53

ru-info@aspenpharma.eu

Старший специалист по регистрации

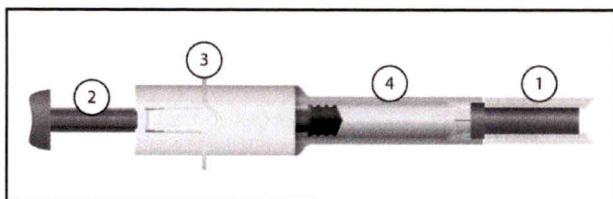
ООО «Аспен Хэлс»

Абейдулина С.А.



ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

1. Предохранитель иглы.
2. Поршень.
3. Держатель.
4. Защитный корпус.

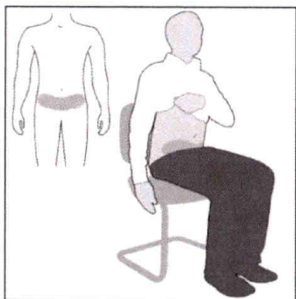


Техника подкожного введения

1. Следует принять положение «сидя» или «лежа».

Выберите место в нижней части живота, как минимум 5 см ниже пупка.

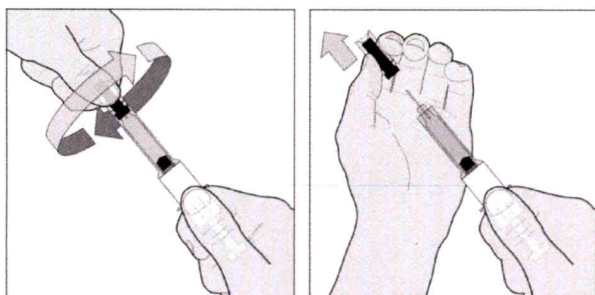
Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки поочередно (это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции). Допускается введение в бедро.



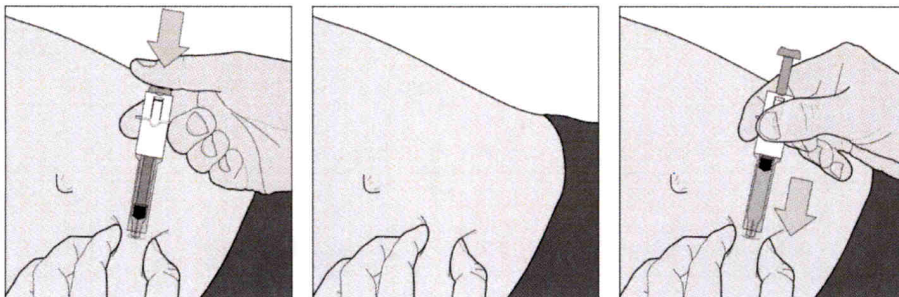
2. Снимите защитный колпачок, сначала прокрутив, а затем потянув его по прямой линии от тела шприца.

Примечание: не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта открытой иглы с любыми поверхностями.

Допускается появление пузырьков воздуха, не следует удалять их из шприца перед инъекцией.



3. Держите шприц крепко. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в защемленную складку кожи, которую необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения раствора. Затем аккуратно удалите иглу. Не следует растирать место введения препарата после инъекции.



4. После выполнения инъекции на использованный шприц устанавливается система защиты:

удерживая использованный шприц в одной руке за защитный корпус, другой рукой потяните за держатель для высвобождения защелки и сдвигания корпуса для защиты иглы до слышимого щелчка, обозначающего фиксацию защитного корпуса.

После этого шприц может быть подвергнут утилизации в соответствии с обычной процедурой удаления медицинских отходов.

