

Состав

действующее вещество: фондапаринукс натрия;

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

другие составляющие: натрия хлорид, вода для инъекций, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: предварительно заполненный стеклянный шприц, содержащий прозрачную или почти прозрачную бесцветную жидкость, практически не содержащую видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Код АТХ В01А Х05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

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

В дозе 2,5 мг фондапаринукс не влияет на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), активированное время свертывания (АЧЖ) или протромбиновое время (ПЧ)/международное нормализованное соотношение (МНС) в плазме крови, а также не изменяет время кровотечения или фибринолитической активности. Однако были получены единичные сообщения об увеличении аЧТВ.

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

Фармакокинетика.

Всасывание.

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

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

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

Деление.

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

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

Метаболизм.

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

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

Вывод.

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

Особые группы больных.

Нарушение функции почек.

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

Нарушение функции печени.

Согласно данным фармакокинетики, ожидается, что концентрация несвязанного фондапаринукса останется неизменной у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени, поэтому изменять дозу не нужно. После однократного подкожного введения фондапаринукса у больных с умеренной печеночной недостаточностью (шкала Чайлда-Пью, класс В) C_{max} и AUC общего (связанного и несвязанного) фондапаринукса уменьшались на 22% и 39% соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Низшая концентрация фондапаринукса в плазме крови объясняется уменьшенным связыванием с АД III, поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью концентрация АД III в плазме крови ниже. Таким образом,

результатом этого является увеличенный почечный клиренс фондапаринукса.

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

Дети.

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

Больные пожилого возраста.

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

Пол.

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

Раса.

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

Масса тела.

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

Показания

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

тазобедренного и коленного суставов.

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

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

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

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, лечащихся тромболитиками, или у первично не получавших других форм реперфузионной терапии.

Противопоказания

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

В результате клинических исследований фондапаринукса было доказано, что его совместное применение с пероральными антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсалициловой кислотой), нестероидными противовоспалительными препаратами (пироксикамом) и сердечными гликозидами (дигоксином) существенно не влияет. Доза фондапаринукса (10 мг), применяемая в исследованиях взаимодействия, превышала дозу,

рекомендованную для применения по текущим показаниям.

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

Последующая терапия другими антикоагулянтами.

Если необходимо начать дальнейшее лечение гепарином или низкомолекулярным гепарином, первую инъекцию обычно делают через один день после последней инъекции фондапаринукса.

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

Особенности по применению

Арикстру не следует применять внутримышечно.

Чрезкожное коронарное вмешательство и риск возникновения тромбоза направляющего катетера.

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

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

Кровотечение.

Арикстру, как и другие антикоагулянты, следует применять с осторожностью больным с повышенным риском возникновения кровотечения, в частности с врожденными или приобретенными нарушениями свертывающей системы крови в форме кровотечений (например, с количеством тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$), язвенной болезнью желудка и кишечника в фазе обострения, недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние, недавнее хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге или офтальмологическую операцию, а также пациентам особых групп, информацию о которых см. ниже.

Профилактика венозных тромбозов.

Препараты, которые могут повышать риск кровотечения, не следует применять совместно с фондапаринуксом. Эти средства включают дезирудин, фибринолитические средства, антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa, гепарин, гепариноиды, низкомолекулярный гепарин (НМГ). Препараты, которые могут увеличивать риск кровотечения, не следует применять одновременно с Арикстру, за исключением антагонистов витамина К, применяемых для лечения венозных тромбозов. При необходимости сопутствующего применения антагониста витамина К следует учитывать информацию, приведенную в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий». Другие антитромбоцитарные лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, сульфипиразон, тиклопидин или клопидогрел), а также нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с осторожностью. Если такое совместное применение необходимо, то его следует проводить под тщательным контролем.

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

Арикстру следует с осторожностью применять для лечения пациентов, одновременно применяющих другие препараты, повышающие риск кровотечений (такие как антагонисты рецепторов GR IIb/IIIa или тромболитики).

Эпидуральная анестезия/люмбальная пункция.

При применении Арикстри одновременно с проведением эпидуральной анестезии или люмбальной пункции у пациентов, которым показана обширная ортопедическая операция, нельзя исключать образование появления эпидуральных или спинальных гематом, которые могут вызвать длительный или окончательный паралич. Риск этих единичных явлений увеличивается при применении после операции постоянных эпидуральных катетеров или при

одновременном введении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

Больные пожилого возраста.

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

Низкая масса тела.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – у больных с массой тела ниже 50 кг существует больший риск возникновения кровотечения. Элиминация фондапаринукса снижается с массой тела. Таким больным Арикстру следует применять с осторожностью (см. способ применения и дозы).

Почечная недостаточность.

Фондапаринукс выводится преимущественно почками.

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

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

Тяжелая печеночная недостаточность.

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

с подъемом сегмента ST. Корректировать дозу фондапаринукса нет необходимости. Однако препарат следует применять с осторожностью ввиду увеличенного риска кровотечения в связи с недостаточностью факторов коагуляции у больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. Способ применения и дозы).

Индуцированная гепарином тромбоцитопения.

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

Аллергия на латекс.

Защитный колпачок на игле предварительно наполненного шприца содержит резину из высушенного натурального латекса, что может вызвать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

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

Кормление грудью.

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

фертильность.

Нет данных о влиянии фондапаринукса на фертильность человека. В исследованиях на животных влияние на фертильность не выявлено.

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

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

Способ применения и дозы

Метод применения.

Арикстра предназначена для подкожной или внутривенной инъекции. Не применять внутримышечно.

Подкожная инъекция.

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

Арикстра предназначена только для применения под контролем врача.

Подкожную инъекцию вводить так же, как и при применении классического шприца.

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

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

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

Предварительно заполненные шприцы Арикстры были разработаны с применением автоматической системы защиты иглы для предотвращения повреждений после инъекции препарата.

Любой неиспользованный препарат или материал следует утилизировать в соответствии с законодательными нормами.

Пошаговая инструкция по применению препарата Арикстра

1. Тщательно вымойте руки водой с мылом и высушите полотенцем.
2. Извлеките шприц из упаковки и убедитесь, что:
 - срок годности препарата не истек,
 - раствор прозрачный и бесцветный, а также не содержащий частиц,
 - шприц не был открыт или поврежден.
3. Займите комфортное положение сидя или лежа.

Выберите место в нижней части абдоминального участка (живота), по крайней мере, на 5 см ниже пупка (рисунок А).

Поочередно используйте левую и правую сторону нижней части живота при проведении каждой инъекции. Это поможет снизить неприятные ощущения в месте инъекции.

Если проведение инъекции в нижнюю часть абдоминального участка невозможно, обратитесь за помощью к медсестре или врачу.



рисунок А.

4. Очистите место инъекции спиртовой салфеткой.
5. Снимите колпачок иглы, сначала повернув его (рисунок В1), а затем потянув его по прямой линии от корпуса шприца (рисунок В2).

Выбросьте колпачок иглы.

Важное примечание

Не прикасайтесь к игле и не допускайте, чтобы игла касалась какой-либо поверхности перед инъекцией.

Это нормально, если вы видите небольшие пузырьки воздуха в этом шприце. Не пытайтесь удалить эти пузырьки воздуха перед проведением инъекции – Вы можете потерять некоторую часть препарата, если так поступите.

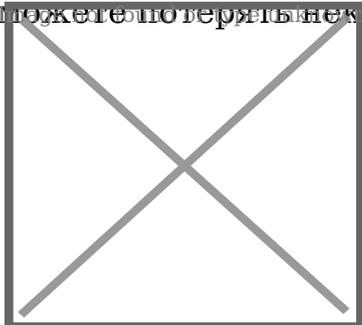


рисунок **B1**.

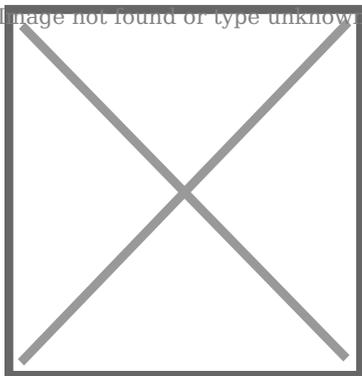


рисунок **B2**.

6. Осторожно сожмите очищенную кожу, чтобы образовалась складка.

Удерживайте складку между большим и указательным пальцем на протяжении всей инъекции (рисунок C).



рисунок **C**.

7. Крепко держите шприц кончиками пальцев.

Введите иглу во всю длину под прямым углом в складку кожи. (рисунок D).

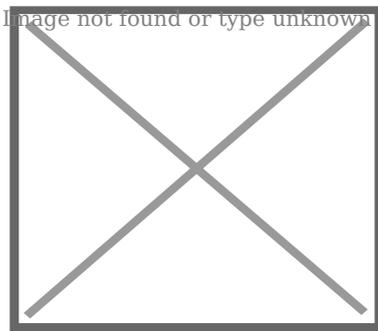


рисунок **D**.

Введите все содержимое шприца, нажимая на поршень до упора (рисунок E).

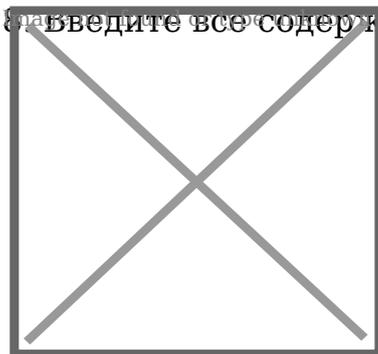


рисунок **E**.

9. Отпустите поршень, и игла автоматически выйдет из кожи и вернется в защитный колпачок, где будет закрыта навсегда (рисунок F).

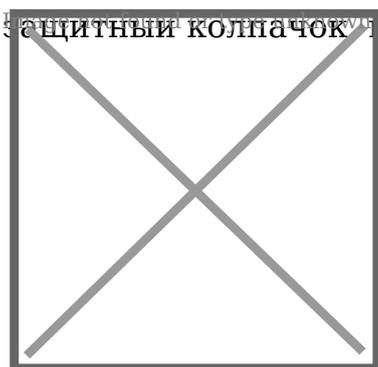


рисунок **F**.

Не выбрасывайте использованный шприц в бытовые отходы. Утилизируйте его согласно инструкции, которую Вам предоставил врач или фармацевт.

Профилактика венозных тромбозов.

Большие ортопедические и абдоминальные вмешательства.

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

Начальную дозу вводить не ранее чем через 6 ч после завершения операции при достижении гемостаза.

Лечение следует проводить до снижения риска развития тромбоза, обычно до перевода больного амбулаторным лечением, не менее 5-9 суток после операции. Опыт показывает, что у больных, перенесших операцию по поводу перелома бедра, в течение более 9 суток существует риск венозных тромбозов. Таким больным рекомендуется дополнительное профилактическое применение Арикстры на срок до 24 суток.

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

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

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

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

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

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

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

Больным, которым следует проводить не первичное чрескожное коронарное вмешательство в течение лечения Арикстры, следует применять нефракционированный гепарин во время такого вмешательства, учитывая потенциальный риск возникновения кровотечения у пациента, включая время

после введения последней дозы фондапаринукса (см. Особенности применения).
Время обновления подкожного применения Арикстры после удаления катетера следует определять на основе клинического состояния пациента. В клиническом исследовании по поводу нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST восстановление лечения Арикстры было начато не ранее чем через 3 часа после удаления катетера.

Пациенты, которым назначено коронарное шунтирование (КШ).

Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST или пациентам с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которым назначено коронарное шунтирование (КШ), по возможности не следует применять фондапаринукс в течение 24 часов до хирургического вмешательства, а восстановить его в 4 после операции.

Особые группы больных.

Дети.

Безопасность и эффективность применения Арикстры детям не установлены.

Профилактика венозных тромбозов после хирургического вмешательства.

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

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

Пациенты пожилого возраста (75 лет).

Арикстру следует применять с осторожностью пожилым пациентам, поскольку с возрастом ухудшается функция почек (см. «Особенности применения»).

Пациенты с массой тела менее 50 кг.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. У пациентов с массой тела менее 50 кг существует повышенный риск развития кровотечения. Выведение фондапаринукса снижается с уменьшением массы тела. Таким пациентам фондапаринукс следует применять с осторожностью (см. Особенности применения).

Почечная недостаточность.

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

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

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

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Арикстру противопоказано применять для лечения пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин (см. Противопоказания). Корректировать дозу для лечения пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин и больше не требуется.

Нарушение функции печени.

Профилактика венозных тромбозов и лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Не требуется корректировать дозировку для больных с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени. Больным с тяжелой степенью печеночной недостаточности Арикстру следует применять с осторожностью, поскольку эта группа пациентов не исследовалась (см. Особенности применения и Фармакологические свойства. Фармакокинетика).

Дети.

Безопасность и эффективность применения Арикстры детям не установлены.

Передозировка

Превышение рекомендуемых доз Арикстры может привести к повышенному риску возникновения кровотечения. Известного антидота к фондапаринуксу нет.

При передозировке, сопровождающейся геморрагическими осложнениями, следует прекратить лечение и выяснить основную причину кровотечения. Следует рассмотреть вопрос о назначении соответствующей терапии, такой как хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежей плазмы крови, плазмаферез.

Побочные эффекты

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

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

3595 пациентов после обширной ортопедической операции на нижних конечностях, которым препарат применяли в течение периода до 9 дней;

327 пациентов после операции по перелому бедра, которых лечили в течение 3 недель после начальной профилактики в течение 1 недели;

1407 пациентов после хирургического вмешательства в брюшной полости, которых лечили в течение периода до 9 дней;

425 терапевтических больных с риском развития тромбоэмболических осложнений, леченных в течение периода до 14 дней;

10057 пациентов, получавших лечение в связи с острым коронарным синдромом, проявлявшимся нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST;

6036 пациентов, получавших лечение в связи с острым коронарным синдромом, проявлявшимся инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Нижеследующие побочные реакции представлены по органам и системам и по частоте возникновения. Частота возникновения классифицируется как очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$,

$< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), одиночные ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), крайне единичны

($< 1/10000$); побочные реакции отмечены в порядке уменьшения серьезности; эти побочные реакции следует интерпретировать с учетом хирургического и медицинского контекста.

Система органов	Побочные явления у пациентов после обширных ортопедических операций на нижних конечностях и операции на брюшной полости.	Нежелательные реакции терапевтических больных
------------------------	---	--

Инфекции и инвазии	Единичные: послеоперационные раневые инфекции.	
Кровь и лимфатическая система	Нечасто: кровотечение (носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровохарканье, гематурия, гематома), тромбоцитопения, пурпура, тромбоцитемия, появление аномальных тромбоцитов, нарушение коагуляции.	Часто: кровотечение (гематемезис, гематурия, кровохарканье, кровотечение из десен). Нечасто: анемия.
Иммунная система	Единичные: аллергические реакции (включая единичные) сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной/анафилактической реакции).	Единичные: аллергические (включая единичные) сообщения об ангионевротическом отеке, анафилактоидной/анафилактической реакции).
Метаболизм и нарушения пищеварения	Единичные: гипокалиемия.	
Нервная система	Единичные: тревога, сонливость, вертиго, головокружение, головная боль, спутанность сознания.	
Сердечно-сосудистая система	Единичные: артериальная гипотензия.	

Дыхательная система и органы грудной клетки	Единичные: одышка, кашель.	Нечасто: одышка.
Пищеварительный тракт	Нечасто: тошнота, рвота. Единичные: абдоминальная боль, диспепсия, гастрит, запор, диарея.	
Гепатобилиарная система	Нечасто: увеличение уровня печеночных ферментов, нарушение функциональных печеночных тестов. Единичные: повышение уровня билирубина в сыворотке крови.	
Кожа и подкожные ткани	Нечасто: сыпь, зуд.	Нечасто: сыпь, зуд.
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Нечасто: отек, периферический отек, лихорадка, выделение из раны. Единичные: боли в груди, повышенная утомляемость, гиперемия, боли в ногах, отек гениталий, ощущение приливов, потеря сознания.	Нечасто: боль в груди.

В других исследованиях или в период послерегистрационного применения зарегистрированы редкие случаи внутричерепного/внутри мозгового и ретроперитонеального кровотечения.

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

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

В исследованные фазы III относительно нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST наиболее часто зарегистрированными негеморрагическими нежелательными явлениями (зарегистрированными по меньшей мере у 1% участников группы фондапаринукса) были головная боль, боль в груди и фибрилляция предсердий.

В исследованные фазы III с участием пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST наиболее часто зарегистрированными негеморрагическими нежелательными явлениями (зарегистрированными по меньшей мере у 1% участников группы фондапаринукса) были фибрилляция предсердий, пирексия, боль в груди, головная боль, желудочковая и тензия.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

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

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Арикстру не следует смешивать с другими лекарственными средствами, поскольку исследования по совместимости не проводились.

Упаковка

По 10 заполненных шприцев с автоматической системой безопасности в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Аспен Нотер Дам де Бондевиль.

Адрес

1, рю де л'Аббаэ, 76960 Нотер Дам де Бондевиль, Франция.