



5984 - 2020

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

0.3 - 09 - 2020

г. № 899

КЛС № 6 от « 25 » - 08 - 2020 г.

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**

АРИКСТРА / АРИХТРА

Торговое название препарата: Арикстра.

Международное непатентованное название: Фондапаринукс натрия.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения.

Состав:

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

Описание: прозрачный или почти прозрачный, бесцветный раствор.**Фармакотерапевтическая группа:** Антитромботическое средство.

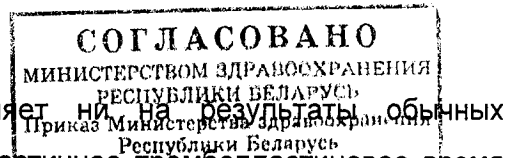
Код АТХ: B01AX05.

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 5984 - 2020



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 употреблении фондапаринукса натрия в дозировке 2,5 мг.

Фондапаринукс натрия не дает перекрестных реакций с сывороткой больных с гепарининдуцированной тромбоцитопенией II типа.

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 вышеприведенной максимальной концентрации, достигались через 25 минут после введения.

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

Средние фармакокинетические параметры фондапаринукса натрия в состоянии равновесия у больных, перенесших субституционные операции на тазобедренном суставе 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 больных пожилого возраста, 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, распределяется в крови и только в незначительной степени в межклеточной жидкости, поскольку кажущийся объем распределения в состоянии равновесия и нестабильном состоянии составлял 7–11 л. *In vitro* фондапаринукс натрия в высокой степени (98,6 – 97,0 %) и специфически связывается с антитромбином III (АТ III). Связывание фондапаринукса натрия с другими белками плазмы, в том числе с тромбоцитарным фактором IV, или эритроцитами незначительно.

Метаболизм

5984 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства Здравоохранения
Республики Беларусь

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.

Выведение

Фондапаринукс натрия выводится почками в неизменном виде. У здоровых лиц 64–77 % одной дозы препарата, введенной подкожно или внутривенно, выводится с мочой в течение 72 часов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 17 часов у молодых здоровых лиц, и около 21 часа — у пожилых здоровых лиц. У пациентов с нормальной функцией почек среднее значение клиренса фондапаринукса натрия составляет 7,82 мл/мин.

*Особые группы больных**Пациенты с нарушением функции почек*

Выведение фондапаринукса натрия происходит медленнее у пациентов с почечной недостаточностью, так как он в основном выводится почками в неизменном виде. У пациентов, получающих профилактическое лечение после операций по поводу перелома бедра или по замещению тазобедренного сустава, общий клиренс фондапаринукса натрия на 25 % ниже у пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), на 40 % ниже у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) и на 55 % ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) по сравнению с показателями у пациентов с нормальной функцией почек. Соответствующие окончательные периоды полувыведения составляют 29 часов при умеренной и 72 часа при тяжелой формах почечной недостаточности.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

В фармакокинетической модели использовались данные пациентов, получавших фондапаринукс натрия, перенесших «большие» ортопедические операции на нижних конечностях, в том числе пациентов с клиренсом креатинина менее 23,5 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 Длительность действия 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 таковой у пациентов с легкой и средней степенью тяжести нарушения функции почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин), получающих 2,5 мг в сутки.

Вследствие ограниченности имеющихся к настоящему времени данных, препарат «Арикстра» не должен применяться у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Считается, что концентрация свободного фондапаринукса натрия в плазме не меняется при легкой и средней степени нарушения функции печени, поэтому на основании

5984 - 2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
После однократного
Приказ Министерства здравоохранения
с нарушением функции печени

фармакокинетики в корректировке дозы нет необходимости. 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 22–39 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Снижение концентрации фондапаринукса натрия в плазме объясняется уменьшением связывания с антитромбином III из-за сниженного уровня этого фермента в плазме у пациентов с нарушением функции печени, в результате чего увеличивается выведение фондапаринукса натрия почками. Фармакокинетика фондапаринукса натрия при тяжелой степени печеночной недостаточности не изучалась.

Дети:

Применение фондапаринукса не рекомендовано у детей младше 17 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Пациенты пожилого возраста

Выведение фондапаринукса натрия у пациентов в возрасте старше 75 лет замедляется. В исследовании при введении фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг с профилактической целью после операций по поводу перелома бедра или по замещению тазобедренного сустава общий клиренс фондапаринукса натрия был приблизительно на 25 % меньше у пациентов в возрасте старше 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте моложе 65 лет.

Пол

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

Раса

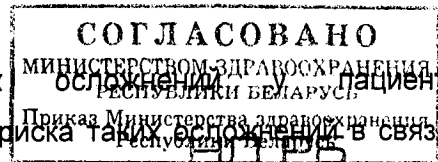
Запланированных исследований фармакокинетических различий не проводилось. Однако испытания, проводившиеся с участием здоровых лиц азиатского происхождения (Япония), не выявили различий в фармакокинетическом профиле по сравнению с таковым у здоровых лиц европеоидной расы. Аналогично, не наблюдали различий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

Масса тела

У пациентов с массой тела менее 50 кг общий клиренс фондапаринукса натрия снижен приблизительно на 30 %.

ПОКАЗАНИЯ

- Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у больных, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как при:
 - переломе бедра, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде;
 - операции по замещению коленного сустава;
 - операции по замещению тазобедренного сустава.
- Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбозмболических осложнений.



- Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска таковых осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания.
- Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как:
5984 - 2020
- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии;
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получавших реперфузионной терапии.
- Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Накопленные к настоящему времени данные о применении препарата «Арикстра» у беременных недостаточны, поэтому препарат «Арикстра» не следует назначать беременным, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

В период применения препарата «Арикстра» кормление грудью не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Препарат «Арикстра» предназначен для использования только под контролем врача. 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.

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

Вводится непосредственно в катетер или с использованием мини-контейнеров с 0,9 % раствором натрия хлорида (25 или 50 мл), в котором предварительно разводится препарат. Во избежание потери препарата не следует перед инъекцией удалять пузырьки

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения
№ 100/н от 14.05.2012

воздуха из шприца. После инъекции катетер промыть достаточным количеством физиологического раствора для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться 1–2 минуты.

Взрослые

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

5.084 - 2020

Ортопедическая и полостная хирургия

Рекомендованная доза препарата «Арикстра» составляет 2,5 мг 1 раз в сутки после операции в форме подкожной инъекции.

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

Курс лечения должен продолжаться в течение периода повышенного риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, обычно до перевода пациента на амбулаторный режим, не менее 5–9 дней. Опыт показывает, что для пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу перелома бедра, продолжительность периода повышенного риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений превышает 9 дней. Для таких пациентов должно быть принято решение о продлении профилактического применения препарата «Арикстра» до 24 дней.

Пациенты нехирургического профиля с наличием факторов риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Рекомендованная доза препарата «Арикстра» составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в форме подкожной инъекции. Продолжительность лечения в этом случае составляет от 6 до 14 дней.

Лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Рекомендованная доза препарата «Арикстра» составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента, если она произошла ранее, чем через 8 дней. Если больному предполагается проведение ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом натрия, в ходе ЧКВ следует вводить нефракционированный гепарин (НФГ), согласно стандартной практике, принятой в данном лечебном учреждении; при этом необходимо учитывать риск геморрагических осложнений, который имеется у больного, и то, что на уровень этого риска влияет, в том числе, и время, прошедшее с момента введения последней дозы фондапаринукса натрия.

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

У пациентов, подвергающихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), при возможности фондапаринукс натрия не вводят в течение 24 часов до операции; возобновлять введение фондапаринукса следует через 48 часов после АКШ.

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИИ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Бурятия

Рекомендуемая доза препарата «Арикстра» составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первая доза вводится внутривенно, все остальные дозы – подкожно. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента, если она произошла ранее, чем через 8 дней.

Если больному предполагается проведение непервичного ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом натрия, в ходе ЧКВ следует вводить НФГ, согласно стандартной практике, принятой в данном лечебном учреждении; при этом необходимо учитывать риск геморрагических осложнений, который имеется у больного, и то, что на уровень этого риска влияет, в том числе, и время, прошедшее с момента введения последней дозы фондапаринукса натрия.

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

У пациентов, подвергающихся АКШ, при возможности фондапаринукс натрия не вводят в течение 24 часов до операции; возобновлять введение фондапаринукса следует через 48 часов после АКШ.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Рекомендуемая доза препарата «Арикстра» составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки. У пациентов, которым показано применение препарата «Арикстра», должен быть острый, симптоматический, изолированный, спонтанный тромбоз поверхностных вен нижних конечностей, не менее 5 см в длину, подтвержденный ультразвуковыми и другими методами исследования. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и исключения наличия сопутствующего тромбоза глубоких вен или тромбоза поверхностных вен в пределах трех сантиметров от сафено-феморального соединения. Лечение следует продолжать в течение не менее 30 и не более 45 дней у пациентов с повышенным риском тромбозомболических осложнений.

Пациентам, которым будут проводиться хирургические или другие инвазивные процедуры, по возможности, фондапаринукс натрия не вводят в течение 24 часов до операции; возобновлять введение фондапаринукса следует через не менее 6 часов после операции при условии достижения гемостаза.

Особые группы пациентов**Дети**

Фармакокинетические параметры фондапаринукса были охарактеризованы в фармакокинетическом анализе на основании данных забора крови у 24 детей.

Применение фондапаринукса не рекомендовано у детей младше 17 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Препарат «Арикстра» следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, так как с возрастом возможно снижение функции почек. У пожилых пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, необходимо строго соблюдать время введения первой дозы препарата «Арикстра».

Низкая масса тела

5984 - 2020

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST

Больные с массой тела ниже 50 кг более подвержены опасности кровотечения. Выведение фондапаринукса натрия снижается со снижением веса. У таких больных препарат «Арикстра» следует применять с осторожностью.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Данных о применении фондапаринукса для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов с массой тела ниже 50 кг не получено. Таким образом, препарат «Арикстра» не рекомендуется применять для лечения тромбоза поверхностных вен у данной категории пациентов.

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений после хирургических вмешательств

Следует строго соблюдать время введения первой дозы препарата «Арикстра». Она должна быть введена не ранее, чем через 6 часов после завершения операции, только после окончательного гемостаза. Назначение препарата «Арикстра» ранее, чем через 6 часов, может быть связано с повышением риска развития тяжелого кровотечения. К группам повышенного риска относятся пациенты старше 75 лет, пациенты с массой тела менее 50 кг, пациенты с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 20 - 50 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции почек

Профилактика венозной тромбозомболии

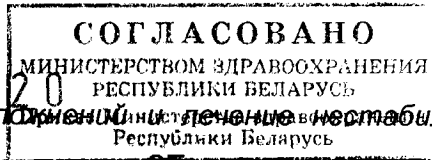
Препарат «Арикстра» не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина 20 – 50 мл/мин дозу необходимо снизить до 1,5 мг один раз в сутки. Для пациентов с легкими нарушениями функции почек (с клиренсом креатинина > 50 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST

Применение препарата «Арикстра» не рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Коррекции дозы не требуется у пациентов с клиренсом креатинина более или равным 20 мл/мин.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Препарат «Арикстра» не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина 20 – 50 мл/мин дозу необходимо снизить до 1,5 мг один раз в сутки. Для пациентов с легкими нарушениями функции почек (с клиренсом креатинина > 50 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Эффективность и безопасность дозы 1,5 мг не изучалась.



Тяжелые нарушения функции печени

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений и лечение неустойчивой стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST

У пациентов с легкими или умеренными нарушениям функции печени корректировки дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени применять препарат необходимо с особой осторожностью, так как данная группа пациентов не изучена.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Безопасность и эффективность фондапаринукса у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучена, поэтому препарат «Арикстра» не рекомендуется применять для лечения тромбоза поверхностных вен у данной группы пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (> 1/10), часто (>1/100, <1/10), иногда (>1/1000, <1/100), редко (> 1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

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

| Системно-органный класс MedDRA | Побочные реакции у пациентов, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей и/или операциям на брюшной полости | Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у пациентов нехирургического профиля |
|---|--|--|
| <i>Инфекции и инвазии</i> | <i>Редко:</i> инфицирование послеоперационной раны. | |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> | <i>Часто:</i> послеоперационное кровотечение, анемия; <i>иногда:</i> кровотечение (носовое, желудочно-кишечное, кровохарканье, гематурия, гематома), тромбоцитопения, пурпура, тромбоцитемия, аномалия тромбоцитов, нарушения свертываемости. | <i>Часто:</i> кровотечение (гематома, гематурия, кровохарканье, десенное кровотечение); <i>иногда:</i> анемия |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | <i>Редко:</i> аллергические реакции | |
| <i>Нарушения со стороны обмена веществ</i> | <i>Редко:</i> гипокалиемия | |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | <i>Редко:</i> тревога, сонливость, головокружение, головная боль, спутанность сознания | |
| <i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i> | <i>Редко:</i> гипотензия | |

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

| | | |
|--|---|-------------------------------|
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Редко: одышка, кашель | Иногда: одышка |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Иногда: тошнота, рвота; редко: боли в животе, диспепсия, гастрит, запор, диарея. | 5984 - 2020 |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Иногда: аномальные результаты печеночных проб, повышение концентрации ферментов печени в крови; редко: повышение концентрации билирубина в крови. | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки | Иногда: сыпь, зуд | Иногда: сыпь, зуд |
| Общие и местные реакции | Иногда: отек, периферический отек, лихорадка, выделение из раны; редко: боли в грудной клетке, утомляемость, гиперемия лица (приливы), боли в нижних конечностях, утомляемость, отек половых органов, синкопальные состояния. | Иногда: боль в грудной клетке |

В ходе других исследований или пост-маркетингового наблюдения сообщалось о редких случаях внутримозговых/внутричерепных и забрюшинных кровотечениях.

Побочные реакции, выявленные в ходе применения препарата для лечения острого коронарного синдрома, соответствуют тем, которые наблюдались при применении «Арикстры» для профилактики венозных тромбозмобических осложнений.

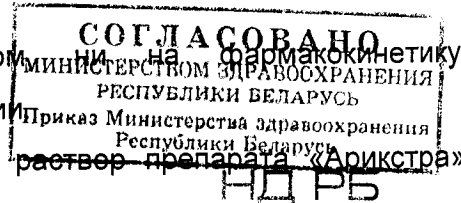
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фондапаринукс натрия не ингибирует изоферменты группы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4) *in vitro*. Следовательно, не следует ожидать взаимодействия препарата «Арикстра» *in vivo* с другими лекарственными препаратами на уровне подавления метаболизма, опосредованного системой CYP.

Поскольку связывание фондапаринукса натрия с белками плазмы, за исключением АТIII, незначительно, не следует ожидать взаимодействия с другими лекарственными веществами на уровне конкурентного связывания с белками плазмы крови.

В клинических исследованиях фондапаринукса натрия было показано, что его совместное назначение с пероральными антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (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 МНО варфарина, ни на время кровотечения в ходе лечения

ацетилсалициловой кислотой или пироксикамом, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина в равновесном состоянии. В связи с отсутствием данных по совместимости раствор препарата «Арикстра» не следует смешивать с другими лекарственными средствами.



Последующая терапия другими антикоагулянтами

5984 - 2020

При необходимости назначения последующей терапии гепарином или низкомолекулярными гепаринами, первую инъекцию данных препаратов следует вводить через день после последней инъекции фондапаринукса.

При необходимости терапии антагонистами витамина К лечение фондапаринуксом следует продолжать до достижения необходимых значений МНО.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Дозы препарата «Арикстра», превышающие рекомендованные, могут привести к повышению риска кровотечения.

Лечение

Передозировка, осложненная кровотечением, должна вести к отмене препарата «Арикстра» и к поиску первичной причины. Необходимо принять решение о выборе метода для начала соответствующего лечения, которое может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы, плазмаферез.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Препарат «Арикстра» предназначен только для подкожного и внутривенного (стартовая доза у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST) применения.

Не применять внутримышечно!

Кровотечения

Препарат «Арикстра», как и другие антикоагулянты, необходимо применять с осторожностью у больных с повышенным риском кровотечения, т.е. при таких видах патологии как врожденные или приобретенные нарушения системы свертывания крови в форме кровоточивости, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения и недавно перенесенные внутричерепные кровоизлияния, тяжелые нарушения функции печени, а также вскоре после хирургического вмешательства на головном или спинном мозге или офтальмологических операций.

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 менее 50 мл/мин). При назначении препарата «Арикстра» пациентам, отнесенным к группам риска, рекомендуется соблюдать осторожность.

Профилактика венозных тромбозных осложнений

Препараты, повышающие риск развития кровотечения, не должны назначаться совместно с препаратом «Арикстра». К таким препаратам относятся дезирудин, фибринолитики,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОЗДРАВООХРАНИЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Минздрава Республики Беларусь

антагонисты GP IIb/IIIa рецепторов, гепарин, гепариноиды и низкомолекулярные гепарины. При необходимости может назначаться сопутствующая терапия антагонистами витамина К. Другие антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, диглиридамол, сульфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел) и нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с особой осторожностью. При необходимости применения сочетанной терапии ее следует проводить под строгим контролем.

НД РБ
5984 - 2020

Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST/лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Препарат «Арикстра» следует с осторожностью применять у пациентов, находящихся на терапии другими препаратами, повышающими риск кровотечений (такими как ингибиторы GP IIb/IIIa или тромболитики).

Лечение тромбоза поверхностных вен

Препарат «Арикстра» следует с осторожностью применять у пациентов, находящихся на терапии другими препаратами, повышающими риск кровотечений.

ЧКВ и риск катетерных тромбозов

Не рекомендуется использование фондапаринукса натрия непосредственно перед проведением и во время проведения первичных ЧКВ у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, а также у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. К данной категории пациентов относятся пациенты с рефрактерной или повторной стенокардией, связанной с динамическими отклонениями сегмента ST, сердечной недостаточностью, опасной для жизни аритмией или гемодинамической нестабильностью.

Монотерапия фондапаринуксом натрия не рекомендуется у пациентов при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST, при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST во время непервичного ЧКВ; следует оценить возможность сочетанного назначения нефракционированных гепаринов. Имеющиеся клинические данные по сочетанному применению фондапаринукса натрия и нефракционированных гепаринов при проведении непервичного ЧКВ ограничены. Частота случаев возникновения массивных кровотечений у пациентов, получавших фондапаринукс натрия за 6–24 часа перед проведением непервичного чрескожного коронарного вмешательства и назначением средней дозы нефракционированных гепаринов 8000 МЕ, оценивается в 2 %. У пациентов, получивших последнюю дозу фондапаринукса натрия менее чем за 6 часов до непервичных ЧКВ и средние дозы нефракционированных гепаринов 5000 МЕ, частота случаев возникновения массивных кровотечений оценивается в 4,1 %.

В контролируемых исследованиях отмечался низкий, но повышенный в сравнении с активным контролем, риск катетерных тромбозов при проведении ЧКВ при монотерапии фондапаринуксом натрия. Частота образования тромбов в проводниковых катетерах при непервичном ЧКВ у пациентов с нестабильной стенокардией и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST составила 1,0 % против 0,3 % (фондапаринукс натрия в сравнении

с эноксапарином) и при первичном ЧКВ у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST — 1,2 % против 0 % (фондапаринукс натрия в сравнении с контролем). Профилактическое лечение низкомолекулярными гепаринами может быть начато через 6-8 часов после проведения спинномозговой/эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции или удаления спинального катетера под пристальным наблюдением за неврологическими показателями.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ДИСЦИПЛИНЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

НД РБ

Пациенты с тромбозом поверхностных вен

5984 - 2020

Перед началом терапии фондапаринуксом необходимо подтвердить наличие тромбоза поверхностных вен на расстоянии более трех сантиметров от сафено-феморального соединения, а также исключить наличие сопутствующего тромбоза глубоких вен с использованием компрессионного ультразвукового исследования или другого метода исследования. Данных о применении фондапаринукса у пациентов с тромбозом поверхностных вен с сопутствующими тромбозом глубоких вен, а также у пациентов с тромбозом поверхностных вен на расстоянии менее 3 см от сафено-феморального соединения не получено.

Безопасность и эффективность фондапаринукса не изучалась у следующих категорий пациентов: пациенты с тромбозом поверхностных вен вследствие склеротерапии или в качестве осложнения после использования внутривенных катетеров, пациенты с историей тромбоза поверхностных вен в течение последних трех месяцев, пациенты с историей венозных тромбозомболических заболеваний в течение последних 6 месяцев, а также пациенты с раком в активной стадии.

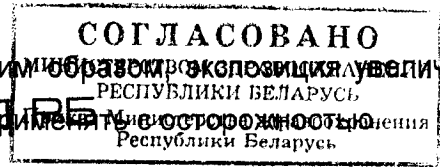
Спинномозговая/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция

При применении препарата «Арикстра» одновременно с проведением спинномозговой/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции нельзя исключить возможность появления эпидуральных или спинальных гематом, которые могут приводить к длительному или постоянному параличу. Риск этих редких явлений может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или одновременном введении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

В настоящее время отсутствуют данные об оптимальном временном интервале между нейроаксилярной процедурой и назначением лекарственного средства «Арикстра». Необходимо мониторировать неврологические нарушения у пациентов, подвергшихся нейроаксилярной процедуре, такие как срединные боли в спине, сенсорные и двигательные нарушения (ошеменение, покалывание, слабость в нижних конечностях), дисфункция кишечника или мочевого пузыря. Необходимо проводить оценку соотношения польза/риск для пациентов, получающих антикоагулянты, перед проведением спинномозговой/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции, и для пациентов, которым могут назначаться антикоагулянты для тромбопрофилактики.

Пожилые пациенты

Пожилые больные более подвержены риску кровотечения, чем остальная популяция. Поскольку функция почек обычно снижается с возрастом, у пожилых больных выведение



фондапаринукса натрия может быть снижено, и, таким образом, экспозиция увеличена. Препарат «Арикстра» у пожилых пациентов следует применять с осторожностью.

Низкая масса тела

5984 - 2020

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST

Больные с массой тела ниже 50 кг более подвержены опасности кровотечения. Выведение фондапаринукса натрия снижается со снижением веса. У таких больных препарат «Арикстра» следует применять с осторожностью.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Данных о применении фондапаринукса для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов с массой тела ниже 50 кг не получено. Таким образом, препарат «Арикстра» не рекомендуется применять для лечения тромбоза поверхностных вен у данной категории пациентов.

Нарушение функции почек

Фондапаринукс натрия выводится преимущественно через почки. Время выведения фондапаринукса натрия увеличивается с повышением тяжести нарушения функции почек и может повышать риск развития кровотечений.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

У пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин повышается риск кровотечений, поэтому их лечение следует проводить с особой осторожностью. Имеются ограниченные клинические данные о применении фондапаринукса у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST

Имеются ограниченные клинические данные по применению фондапаринукса натрия один раз в день у пациентов при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST и при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и клиренсом креатинина в диапазоне 20–30 мл/мин, поэтому возможность применения у таких пациентов оценивается с точки зрения соотношения польза/риск.

Лечение тромбоза поверхностных вен

Фондапаринукс натрия не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин. Дозу фондапаринукса следует снизить до 1,5 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина в диапазоне от 20 до 50 мл/мин. Безопасность и эффективность дозы 1,5 мг не изучалась.

Тяжелые нарушения функции печени

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без/с подъемом сегмента ST

Корректировки дозы не требуется. В связи с дефицитом факторов свертывающей системы крови у больных с тяжелыми формами поражения печени, повышается риск кровотечения, поэтому применять препарат «Арикстра» следует с осторожностью.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

Лечение тромбоза поверхностных вен

Клинических данных применения фондапаринукса для лечения тромбоза поверхностных вен у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не получено. Поэтому препарат «Арикстра» не рекомендуется применять для лечения тромбоза поверхностных вен у данной группы пациентов.

5984 - 2020

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

Фондапаринукс не связывается с тромбоцитарным фактором 4 и перекрестно не реагирует с сывороткой пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией II типа. Препарат «Арикстра» следует применять с осторожностью у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией в анамнезе. До настоящего времени не проводились специальные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности препарата «Арикстра» у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией II типа. Были получены редкие сообщения о развитии гепарининдуцированной тромбоцитопении у пациентов, получавших фондапаринукс натрия. Достоверной связи между употреблением препарата и развитием гепарининдуцированной тромбоцитопении не установлено.

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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем или другими механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного и внутривенного введения 2,5 мг/0,5 мл.

По 0,5 мл препарата в шприц из нейтрального стекла типа I вместимостью 1 мл, соединенный с иглой 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 используйте препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Аспен Нотр Дам де Бондевилль / Aspen Notre Dame de Bondeville
1 rue de l'Abbaye 76960 Нотр Дам де Бондевилль, Франция / 1 rue de l'Abbaye 76960 Notre Dame de Bondeville, France

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5984 - 2020

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед / Aspen Pharma Trading Limited

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия / 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Аспен Хэлс»

Россия, 123317, г. Москва,

Пресненская набережная, д.6/2,

Бизнес-центр «Империя Тауэр», этаж 31, блок 4.

Тел.: (495) 969 20 51; факс: (495) 969 20 53.