

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРИКСТРАО

(ARIXTRAО)

Склад:

діюча речовина: фондапаринукс натрію;

1 шприц (0,4 мл) містить 5 мг фондапаринуксу натрію;

1 шприц (0,6 мл) містить 7,5 мг фондапаринуксу натрію;

1 шприц (0,8 мл) містить 10 мг фондапаринуксу натрію;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, натрію гідроксид або кислота хлористоводнева.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: попередньо заповнений скляний шприц, що містить прозору або майже прозору рідину, від безбарвного до злегка жовтого кольору, що практично не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фондапаринукс є синтетичним селективним інгібітором активованого фактора X (Ха). Антитромботична активність фондапаринуксу є результатом селективного пригнічення фактора Ха, опосередкованого антитромбіном III (АТ III). Вибірково зв'язуючись з АТ III, фондапаринукс потенціює (приблизно в 300 разів) початкову нейтралізацію фактора Ха антитромбіном III. Нейтралізація фактора Ха перериває ланцюг коагуляції в крові та інгібує як утворення тромбіну, так і формування тромбів. Препарат не інактивує тромбін (активований фактор IIa) та не діє на тромбоцити.

У рекомендованих для лікування дозах фондапаринукс клінічно значуще не впливає на результати звичайних коагуляційних тестів, таких як активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ) або протромбіновий час (ПЧ)/міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у плазмі крові, а також не змінює час кровотечі або фібринолітичну активність. Однак зрідка надходили спонтанні повідомлення про подовження аЧТЧ. При застосуванні препарату у більш високих дозах можливі помірні зміни аЧТЧ. У дозі 10 мг, яку застосовували у дослідженнях взаємодії, фондапаринукс не виявляв значущого впливу на антикоагуляційну активність (МНС) варфарину.

Фондапаринукс не дає перехресних реакцій із сироваткою хворих із індукованою гепарином тромбоцитопенією.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри фондапаринуксу натрію встановлені за концентраціями

фондапаринуксу у плазмі крові, кількісно визначеними за активністю проти фактора Ха. Для калібрування анти-Ха аналізу можна використовувати лише фондапаринукс (міжнародні стандарти гепарину або низькомолекулярного гепарину для цього не підходять). Концентрації фондапаринуксу виражені у міліграмах (мг).

Всмоктування.

Після підшкірного введення фондапаринукс швидко і повністю всмоктується (абсолютна біодоступність – 100 %). При одноразовому підшкірному введенні 2,5 мг фондапаринуксу молодим здоровим добровольцям максимальна концентрація у плазмі крові (середня $C_{\max}$ = 0,34 мг/л) досягалася через 2 години після введення дози. Концентрація у плазмі, що становить половину вищенаведеної максимальної концентрації, досягалася через 25 хвилин після введення дози.

У здорових добровольців літнього віку фармакокінетика фондапаринуксу є лінійною в діапазоні доз 2–8 мг підшкірно. При введенні 1 раз на добу стійка рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 3–4 дні при збільшенні в 1,3 раза значень $C_{\max}$ і AUC (площі під кривою).

Середні (коефіцієнт варіації – КВ, %) фармакокінетичні параметри фондапаринуксу у стані рівноваги у хворих, які перенесли операції на кульшовому суглобі та застосовували препарат у дозі 2,5 мг один раз на добу, були: $C_{\max}$ – 0,39 мг/л (31 %), $T_{\max}$ – 2,8 годин (18 %) і $C_{\min}$ – 0,14 мг/л (56 %). У хворих літнього віку, які перенесли операції, пов'язані з переломом стегна, рівноважні концентрації фондапаринуксу були: $C_{\max}$ – 0,50 мг/л (32 %), $C_{\min}$ – 0,19 мг/л (58 %).

При лікуванні гострого тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії у хворих, які отримували АрикструО у дозі 5 мг (маса тіла < 50 кг), 7,5 мг (маса тіла 50–100 кг включно) та 10 мг (маса тіла > 100 кг) 1 раз на добу, середні фармакотерапевтичні параметри, підібрані із

врахуванням маси тіла, були подібними для всіх категорій пацієнтів за масою тіла. Розраховані середні значення (КВ %) параметрів фармакокінетики фондапаринуксу у рівноважному стані у пацієнтів із тромбозом глибоких вен (ТГВ), яким препарат вводять у запропонованій дозі один раз на добу, такі: $C_{\max}$ (мг/л) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (год) – 2,4 (8 %) і $C_{\min}$ (мг/л) – 0,52 (45 %).

Відповідні значення 5-го і 95-го процентилів становлять 0,97 і 1,92 для $C_{\max}$ (мг/л), і 0,24 і 0,95 для $C_{\min}$ (мг/л).

Розподіл.

Об'єм розподілу обмежений і становить 7–11 л. *In vitro* фондапаринукс значною мірою та специфічно зв'язується з білком АТ III, ступінь зв'язування залежить від концентрації препарату у плазмі крові (від 98,6 до 97,0 % в діапазоні концентрацій від 0,5 до 2 мг/л). Зв'язування фондапаринуксу з іншими білками плазми крові, у тому числі з тромбоцитарним фактором IV, незначне.

Оскільки фондапаринукс не зв'язується значною мірою з іншими білками плазми крові, крім антитромбіну, взаємодії з іншими лікарськими засобами шляхом витіснення зі зв'язку із білками не очікується.

Метаболізм.

Хоча повна оцінка не виконана, ознаки метаболізму фондапаринуксу і, зокрема, утворення активних метаболітів відсутні.

Фондапаринукс не пригнічує ферменти системи цитохрома CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4) *in vitro*. Отже, не очікується взаємодії фондапаринуксу з іншими лікарськими засобами на рівні пригнічення метаболізму, опосередкованого системою CYP, *in vivo*.

Виведення.

Фондапаринукс виводиться головним чином нирками у незміненому вигляді, у здорових добровольців – 64–77 %. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить приблизно 17 годин у молодих здорових добровольців і приблизно 21 годину – у здорових добровольців літнього віку.

Особливі групи хворих.

Порушення функції нирок.

Порівняно із пацієнтами із нормальною функцією нирок (кліренсом креатиніну > 80 мл/хв), плазмовий кліренс в 1,2–1,4 раза нижчий у пацієнтів із легкими порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну від 50 до 80 мл/хв) і в середньому в 2 рази нижчий у пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну від 30 до 50 мл/хв). При тяжких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) плазмовий кліренс приблизно в 5 разів нижчий, ніж у разі нормальної функції нирок. Відповідні кінцеві періоди напіввиведення становили 29 годин при помірній та

72 години при нирковій недостатності тяжкого ступеня. Аналогічний взаємозв'язок між кліренсом фондапаринуксу і ступенем тяжкості ниркової недостатності спостерігався при лікуванні пацієнтів із тромбозом глибоких вен та тромбоемболією легеневої артерії.

Порушення функції печінки.

Відповідно до даних фармакокінетики очікується, що концентрація незв'язаного фондапаринуксу залишиться незмінною у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня, і тому змінювати дозу не потрібно. Після одноразового підшкірного введення фондапаринуксу у хворих із помірною печінковою недостатністю (шкала Чайлда–П'ю, клас В) Стах і AUC загального (зв'язаного і незв'язаного) фондапаринуксу зменшувалися на 22 % та 39 % відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Нижча концентрація фондапаринуксу у плазмі пояснюється зменшенням зв'язуванням з АТ III, оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю концентрація АТ III у плазмі крові є нижчою. Таким чином, результатом цього є збільшений нирковий кліренс фондапаринуксу.

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю фармакокінетика фондапаринуксу не вивчалася (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»)

Діти. Застосування фондапаринуксу дітям не вивчалось.

Хворі літнього віку.

Функція нирок може знижуватися із віком, тому виведення фондапаринуксу у пацієнтів віком понад 75 років може погіршуватися. Після ортопедичної операції у дослідженні при застосуванні препарату у дозі 2,5 мг 1 раз на добу загальний кліренс фондапаринуксу був в 1,2–1,4 раза нижчий у хворих віком понад 75 років порівняно з хворими віком до 65 років. Аналогічний взаємозв'язок між кліренсом фондапаринуксу і віком спостерігався при лікуванні хворих із тромбозом глибоких вен та тромбоемболією легеневої артерії.

Стать.

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

Раса.

Планові дослідження фармакокінетичних розходжень не проводилися. Однак дослідження за участю здорових добровольців монголоїдної раси не виявили розходжень у фармакокінетичному профілі порівняно з таким у здорових добровольців європеїдної раси. Не спостерігалось розходжень у плазмовому кліренсі препарату між пацієнтами європеїдної і негроїдної рас, які перенесли ортопедичні операції.

Маса тіла.

Кліренс фондапаринуксу із плазми крові зростає зі збільшенням маси тіла (9 % на кожні 10 кг маси тіла).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого тромбозу глибоких вен, лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії, крім як у гемодинамічно нестабільних пацієнтів або пацієнтів, яким необхідний тромболіз або легенева емболектомія.

Протипоказання.

Встановлена алергія до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Інтенсивна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Арикстрою[®], за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем.

У результаті клінічних досліджень фондапаринуксу було доведено, що його сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліциловою кислотою) нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксином) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу. Крім того, препарат у дозі 10 мг, яку застосовували у дослідженнях взаємодії, не впливав ні на антикоагуляційну активність (за міжнародним нормалізованим співвідношенням – МНС) варфарину, ні на час кровотечі протягом лікування ацетилсаліциловою кислотою або піроксикамом, ні на фармакокінетику дигоксину у рівноважному стані.

Особливості застосування.

Арикстра[®] призначена тільки для підшкірного введення. Не слід застосовувати внутрішньом'язово.

Досвід застосування фондапаринуксу гемодинамічно нестабільним пацієнтам обмежений, а досвід його застосування пацієнтам, яким необхідний тромболіз, емболектомія або встановлення фільтру у порожнисту вену, відсутній.

Кровотеча.

Арикстру[®] слід застосовувати з обережністю хворим із підвищеним ризиком кровотечі, зокрема у разі вроджених або набутих порушень системи згортання крові (наприклад число тромбоцитів – менше 50000/мм³), активної виразкової хвороби шлунка та кишечника і нещодавно перенесеного внутрішньочерепного крововиливу, нещодавнього хірургічного втручання на головному або спинному мозку або офтальмологічних операцій, а також окремим групам хворих, описаним нижче.

Як і інші антикоагулянти, Арикстру[®] слід з обережністю застосовувати хворим, які нещодавно перенесли хірургічне втручання (< 3 діб), і тільки після досягнення гемостазу.

Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з

Арикстроу⁰. Це такі речовини, як дезирудин, фібринолітики, антагоністи рецепторів GP IIb/IIIa, гепарин, гепариноїди або низькомолекулярні гепарини. Під час лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) при необхідності введення препарату одночасно з терапією антагоністами вітаміну К слід враховувати інформацію, наведену в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами». Інші антитромбоцитарні засоби (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л, сульфінпіразон, тиклопідин або клопидогрель) і нестероїдні протизапальні препарати необхідно застосовувати з обережністю. Якщо комбінована терапія вкрай потрібна, її необхідно проводити під суворим контролем.

Епідуральна анестезія/люмбальна пункція.

При застосуванні Арикстри⁰ для лікування тромбозу глибоких вен, а не для його профілактики, у разі необхідності оперативного втручання не слід проводити епідуральну анестезію/люмбальну пункцію.

Хворі літнього віку.

Ризик виникнення кровотечі у літніх пацієнтів вищий, ніж в інших хворих. Оскільки функція нирок зазвичай знижується з віком, у хворих літнього віку виведення фондапаринуксу може бути знижене і, отже, експозиція препарату збільшена (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Частота випадків кровотечі при застосуванні препарату за рекомендованою схемою для лікування тромбозу глибоких вен або легеневої емболії у пацієнтів віком < 65 років, 65–75 і > 75 років становила відповідно 3,0 %, 4,5 % і 6,5 %. Відповідні значення частоти подій у пацієнтів, які одержували еноксапарин за рекомендованою схемою для лікування тромбозу глибоких вен, становили 2,5 %, 3,6 % і 8,3%, тоді як у пацієнтів, які одержували нефракціонований гепарин за рекомендованою схемою для лікування легеневої емболії, частота подій становила відповідно 5,5 %, 6,6 % і 7,4 %. Тому Арикстру⁰ слід застосовувати з обережністю хворим цієї вікової категорії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Низька маса тіла.

Досвід клінічного застосування препарату пацієнтам із масою тіла < 50 кг обмежений. Пацієнтам цієї групи фондапаринукс слід застосовувати з обережністю у добовій дозі 5 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність.

Зі збільшенням ступеня тяжкості ниркової недостатності збільшується ризик розвитку кровотеч. Частота випадків кровотечі при застосуванні препарату за рекомендованою схемою для лікування тромбозу глибоких вен або легеневої емболії, у пацієнтів із нормальною функцією нирок, легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок становила відповідно 3,0 % (у 34 з 1132 пацієнтів), 4,4 % (у 32 з 733 пацієнтів), 6,6 % (у 21 з 318 пацієнтів) і 14,5 % (у 8 з 55 пацієнтів). Частота таких випадків у пацієнтів, яким за рекомендованою схемою застосовували еноксапарин для лікування тромбозу глибоких вен, становила відповідно 2,3 % (у 13 з 559 пацієнтів), 4,6 % (у 17 з 368 пацієнтів), 9,7 % (у 14 з 145 пацієнтів) і 11,1 % (у 2 з 18 пацієнтів), а у пацієнтів, яким за рекомендованою схемою застосовували нефракціонований гепарин для лікування легеневої емболії, цей показник становив 6,9 % (у 36 з 523 пацієнтів), 3,1 % (у 11 з 352 пацієнтів), 11,1 % (у 18 з 162 пацієнтів) і 10,7 % (у 3 з 28 пацієнтів) відповідно.

Арикстра⁰ протипоказана хворим із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну –

менше 30 мл/хв). Препарат необхідно застосовувати з обережністю для лікування хворих із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30–50 мл/хв). Тривалість лікування не повинна перевищувати розглянуту у клінічних дослідженнях (в середньому 7 днів) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Немає досвіду застосування препарату пацієнтам із великою масою тіла (> 100 кг), які також мають помірні порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв). Таким пацієнтам фондапаринукс слід застосовувати з обережністю. Після застосування початкової добової дози 10 мг можна розглянути питання про зменшення добової дози до 7,5 мг, спираючись на дані фармакокінетичного моделювання (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність тяжкого ступеня.

Арикстру⁰ слід застосовувати з обережністю, зважаючи на збільшений ризик кровотечі у зв'язку з недостатністю факторів коагуляції у хворих із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Індукована гепарином тромбоцитопенія.

Фондапаринукс не зв'язується з фактором IV тромбоцитів і перехресно не реагує з сироваткою пацієнтів, які мають індуковану гепарином тромбоцитопенію типу II. Арикстру⁰ слід з обережністю застосовувати для лікування хворих із індукованою гепарином тромбоцитопенією в анамнезі. Ефективність та безпека застосування Арикстри⁰ для лікування хворих із індукованою гепарином тромбоцитопенією типу II, не вивчалися. Були отримані поодинокі спонтанні повідомлення про розвиток індукованої гепарином тромбоцитопенії у хворих, які лікувались фондапаринуксом. Зв'язок між лікуванням Арикстрою⁰ та виникненням індукованої гепарином тромбоцитопенії на сьогодні не встановлений.

Алергія на латекс

Захисний ковпачок на голці попередньо наповненого шприца містить гуму з висушеного натурального латексу, що може спричиняти алергічні реакції в осіб, чутливих до латексу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічний досвід щодо застосування препарату вагітним жінкам на сьогодні обмежений. Досліджень на тваринах недостатньо для визначення впливу на перебіг вагітності, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток через обмежену експозицію. Тому Арикстру⁰ не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю.

Арикстра⁰ екскретується у молоко щурів, але невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко жінки. Тому протягом лікування препаратом годувати груддю не рекомендується. Проте пероральне всмоктування препарату в організм дитини малоімовірно.

Фертильність.

Немає даних щодо впливу фондапаринуксу на фертильність людини. У дослідженнях на тваринах вплив на фертильність не виявлений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не проводилося, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Лікування гострого тромбозу глибоких вен та гострої тромбоемболії легеневої артерії.

Рекомендованою дозою Арикстри⁰ для підшкірного ведення є:

- 5 мг – для пацієнтів з масою тіла менше 50 кг;
- 7,5 мг – для пацієнтів з масою тіла 50–100 кг;
- 10 мг – для пацієнтів з масою тіла понад 100 кг.

Ін'єкцію вводити 1 раз на добу. Тривалість лікування має становити не менше 5 днів, і припиняти його можна не раніше, ніж буде можливим переведення на адекватну терапію пероральними антикоагулянтами (значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) від 2 до 3). Супутню терапію пероральними антикоагулянтами слід починати якомога раніше, зазвичай протягом 72 годин. Середня тривалість застосування препарату у клінічних дослідженнях становила 7 днів, клінічний досвід застосування лікарського засобу протягом більше 10 днів обмежений.

Метод застосування.

Арикстру⁰ застосовувати у формі глибокої підшкірної ін'єкції, хворий має перебувати у положенні лежачи. Місцями введення повинні бути поперемінно ліва та права передньобочкова або ліва та права задньобочкова стінки живота. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Голку слід вводити на всю довжину перпендикулярно у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцями; протягом усього введення складку шкіри необхідно тримати затисненою.

Арикстру⁰ застосовувати лише під контролем лікаря.

Підшкірну ін'єкцію вводити так само, як і у разі застосування класичного шприца.

Перед застосуванням розчин для ін'єкцій необхідно візуально контролювати щодо відсутності видимих часток і зміни забарвлення.

Попередньо заповнені шприци Арикстри⁰ були розроблені із застосуванням автоматичної системи захисту голки для запобігання пошкодженням після ін'єкції препарату.

1. **Ретельно вимийте руки** водою з милом та висушіть їх рушником.

2. **Витягніть шприц з упаковки і переконайтеся, що:**

- термін придатності препарату не закінчився,
- розчин прозорий і безбарвний, а також не містить частинок,
- шприц не був відкритий або пошкоджений.

3. **Займіть комфортне положення сидячи або лежачи.**

 Рисунок А

Виберіть місце в нижній частині абдомінальної ділянки (живота), принаймні на 5 см нижче пупка (рисунок А).

Використовуйте по черзі ліву та праву сторону нижньої частини живота при проведенні кожної ін'єкції. Це допоможе зменшити неприємні відчуття у місці ін'єкції.

Якщо проведення ін'єкції у нижню частину абдомінальної ділянки неможливе, зверніться за допомогою до медсестри або лікаря.

4. **Очистіть місце ін'єкції спиртовою серветкою.**

5. **Зніміть ковпачок голки**, спочатку повернувши його (рисунок 

B1), а потім потягнувши його по прямій лінії від корпусу шприца (рисунок **B2**). 

Викиньте ковпачок голки.

Рисунок B2

Важлива примітка

Не торкайтеся голки та не допускайте, щоб голка торкалася будь-якої поверхні перед ін'єкцією.

Це нормально, якщо Ви бачите невеликі бульбашки повітря у цьому шприці. **Не намагайтеся видалити ці бульбашки повітря перед проведенням ін'єкції** – Ви можете втратити деяку частину препарату, якщо так зробите.

6. **Обережно стисніть очищену шкіру, щоб утворилася складка. Утримуйте складку між великим та вказівним пальцем протягом усієї ін'єкції** (рисунок **C**).

 Рисунок C

7. **Міцно тримайте шприц кінчиками пальців.**

Введіть голку на всю довжину під прямим кутом у складку шкіри. (рисунок **D**).

 Рисунок D

8. **Введіть ВЕСЬ вміст шприца, натискаючи на поршень до упору** (рисунок **E**). 

Рисунок Е

9. **Відпустіть поршень**, і голка автоматично вийде зі шкіри та повернеться у захисний ковпачок, де буде закрита назавжди (рисунок F).

Рисунок F

Не викидайте використаний шприц у побутові відходи. Утилізуйте його згідно з інструкцією, яку Вам надав лікар або фармацевт.

Особливі групи хворих.

Діти

Безпека та ефективність застосування Арикстри⁰ дітям не встановлені.

Пацієнти літнього віку (від 75 років)

Немає потреби у корекції дозування пацієнтам літнього віку. Арикстру⁰ слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку, оскільки з віком знижується функція нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Арикстру⁰ слід з обережністю застосовувати хворим з помірною нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»). Досвіду застосування Арикстри⁰ для лікування хворих з масою тіла понад 100 кг та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 30–50 мл/хв) немає. Для цієї групи хворих після застосування початкової дози 10 мг на добу може виникнути необхідність у зменшенні дози до 7,5 мг на добу відповідно до фармакокінетичних властивостей препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Арикстру⁰ протипоказано призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < менше 30 мл/хв.) (див. розділ «Протипоказання»).

Печінкова недостатність

Немає потреби у корекції дозування для хворих із легким та помірним ступенем печінкової недостатності. У хворих із тяжким ступенем печінкової недостатності Арикстру⁰ слід застосовувати з обережністю, оскільки його застосування у цій групі не досліджували (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування Арикстри⁰ дітям не встановлені.

Передозування.

Перевищення рекомендованих доз Арикстри[®] може призвести до підвищеного ризику виникнення кровотечі. Відомого антидоту до фондапаринуксу немає.

У разі передозування, що супроводжується геморагічними ускладненнями, слід припинити лікування та з'ясувати основну причину кровотечі. Слід розглянути питання про призначення відповідної терапії, такої як хірургічний гемостаз, поповнення крововтрати, переливання свіжої плазми крові, плазмаферез.

Побічні реакції.

Найчастіше реєстровані серйозні небажані реакції при застосуванні фондапаринуксу – це геморагічні ускладнення (у різних ділянках, включаючи рідкісні випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі). Фондапаринукс слід з обережністю застосовувати пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Безпеку фондапаринуксу оцінювали у 2517 пацієнтів, яких лікували від венозних тромбоемболій і яким застосовували фондапаринукс в середньому протягом 7 днів. Найбільш частими побічними реакціями були геморагічні ускладнення (див. розділ «Особливості застосування»).

Наведені нижче побічні реакції наведено за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення класифікується як дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), вкрай поодинокі ($< 1/10000$); побічні реакції зазначено у порядку зменшення серйозності.

Система органів	Побічні явища⁽¹⁾
Інфекції та інвазії	Поодинокі: післяопераційні ранові інфекції.
Кров та лімфатична система	Часті: кровотеча (шлунково-кишкова кровотеча, гематурія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, матково-вагінальна кровотеча, гемартроз, крововилив в око, пурпура, синці). Нечасті: анемія, тромбоцитопенія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції. Поодинокі: інші кровотечі (печінкова, ретроперитонеальна, внутрішньочерепна/внутрішньомозкова), тромбоцитемія.
Імунна система	Поодинокі: алергічні реакції (включаючи дуже рідкі випадки ангіоневротичного набряку, анафілактоїдних/анафілактичних реакцій).
Метаболізм та розлади травлення	Поодинокі: гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту (Npn) ⁽²⁾ .
Нервова система	Нечасті: головний біль. Поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, сплутаність свідомості.
Серцево-судинна система	Поодинокі: артеріальна гіпотензія.
Дихальна система та органи грудної клітки	Поодинокі: задишка, кашель.

Травний тракт	Нечасті: нудота, блювання. Поодинокі: диспепсія, абдомінальний біль.
Гепатобіліарна система	Нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів.
Шкіра та підшкірні тканини	Нечасті: еритематозні висипання, свербіж.
Загальні порушення та порушення у місці введення	Нечасті: біль, набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани. Поодинокі: біль у грудях, біль у ногах, гіперемія, набряк геніталій, відчуття припливів, реакція у місці введення, підвищена втомлюваність, втрата свідомості.

⁽¹⁾ Поодинокі небажані явища не бралися до уваги, крім випадків, коли вони були значущими із медичної точки зору.

⁽²⁾ N_{pp} – небілковий азот, такий як азот сечовини, сечової кислоти, амінокислот тощо.

У період післяреєстраційного застосування надходили повідомлення про рідкі випадки гастриту, запору, діареї і білірубінемії.

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користь/ризик препарату. Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

АрикструО не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, оскільки дослідження щодо сумісності не проводилися.

Упаковка.

По 10 попередньо заповнених шприців з автоматичною системою безпеки у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Аспен Нотер Дам де Бондевіль

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1, рю де л'Аббае, 76960 Нотер Дам де Бондевіль, Франція