

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АРИКСТРА[□] (ARIXTRA[□])

Склад:

діюча речовина: фондапаринукс натрію;

1 шприц (0,5 мл) містить 2,5 мг фондапаринксу натрію;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТС В01А Х05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після великих ортопедичних операцій на нижніх кінцівках, у тому числі при переломі стегна (включаючи подовжену профілактику), та операціях ендопротезування кульшового та колінного суглобів.

Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини, які мають ризик тромбоемболічних ускладнень.

Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів з ризиком виникнення таких ускладнень у зв'язку з тривалим обмеженням рухливості у період гострої фази захворювання.

Нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без підйому сегмента ST із метою запобігання летальним випадкам, інфаркту міокарда та рефрактерної ішемії.

Інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST з метою запобігання летальним випадкам, повторного інфаркту міокарда у пацієнтів, які лікуються тромболітиками або у тих, які первинно не отримували інших форм реперфузійної терапії.

Протипоказання.

Встановлена алергія до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну \leq 20 мл/хв).

Спосіб застосування та дози.

Метод застосування.

Арикстра призначена для підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції. Не застосовувати внутрішньом'язово.

Підшкірна ін'єкція

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

Арикстра призначена лише для застосування під контролем лікаря.

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

Внутрішньовенна ін'єкція (лише перша доза при лікуванні хворих на інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST)

Вводиться внутрішньовенно через наявну внутрішньовенну систему безпосередньо без розведення або з розведенням у невеликому об'ємі (25 або 50 мл) 0,9 % натрію хлориду. Щоб уникнути втрати препарату,

не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Систему або катетер після ін'єкції слід добре промити 0,9 % розчином натрію хлориду для того, щоб упевнитись, що лікарський засіб був введений повністю. При розведенні Арикстри 0,9 % розчином натрію хлориду введення слід проводити протягом 1-2 хвилини.

Перед застосуванням розчин для ін'єкцій необхідно візуально контролювати на предмет відсутності зважених частинок і зміни забарвлення.

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

Будь-який невикористаний препарат або матеріал необхідно утилізувати згідно з законодавчими нормами.

Профілактика венозних тромбоемболій

Ортопедичні та абдомінальні втручання

Рекомендована доза Арикстри для дорослих становить 2,5 мг 1 раз на добу після операції у формі підшкірної ін'єкції.

Початкову дозу вводити не раніше ніж через 6 годин після завершення операції за умови досягнення гемостазу.

Лікування слід проводити до зниження ризику розвитку тромбоемболії, зазвичай до переведення хворого на амбулаторне лікування, не менше 5-9 діб після операції. Досвід показує, що у хворих, які перенесли операцію з приводу перелому стегна, протягом більше ніж 9 діб існує ризик тромбозу глибоких вен. Таким хворим рекомендується додаткове профілактичне застосування Арикстри терміном до 24 діб.

Хворі з ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень у зв'язку з тривалим обмеженням рухливості

Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг 1 раз на добу у вигляді підшкірної ін'єкції. Тривалість лікування у такому випадку становить від 6 до 14 діб.

Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегментаST

Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг 1 раз на добу у вигляді підшкірної ін'єкції. Лікування слід розпочинати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати до 8 діб.

Хворим, яким слід проводити черезшкірне коронарне втручання у період лікування Ариктрою, слід застосовувати нефракціонований гепарин під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі у пацієнта, включаючи час після введення останньої дози фондапаринуксу (див. «Особливості застосування»). Час поновлення підшкірного застосування Арикстри після видалення катетера визначається на основі клінічного стану пацієнта. У клінічному дослідженні щодо стабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегментаST відновлення лікування Ариктрою було розпочате не раніше ніж через 2 години після видалення катетера.

У хворих, яким було проведено аортокоронарне шунтування, Ариктрою разі можливості не слід призначати протягом 24 годин до початку операції та можна поновлювати призначення через 48 годин після операції.

Інфаркт міокарда з підйомом сегментаST

Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг 1 раз на добу. Першу дозу Арикстри вводять внутрішньовенно, наступні дози – шляхом підшкірної ін'єкції. Лікування слід розпочинати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати до 8 діб або до виписування

Хворим, яким слід проводити не первинне черезшкірне коронарне втручання протягом лікування Ариктрою, слід застосовувати нефракціонований гепарин під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі у пацієнта, включаючи час після введення останньої дози фондапаринуксу (див. «Особливості застосування»). Час поновлення підшкірного застосування Арикстри після видалення катетера слід визначати на основі клінічного стану пацієнта. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда з підйомом сегментаST відновлення лікування Ариктрою було розпочато не раніше ніж через 3 години після видалення катетера.

У хворих, яким було проведено аортокоронарне шунтування, Ариктрою разі можливості не слід призначати протягом 24 годин до початку операції та можна поновлювати призначення через 48 години після операції.

Особливі групи хворих.

Діти

Безпека та ефективність застосування Арикстри дітям не встановлена.

Хворі літнього віку (старше 75 років)

Арикстру слід застосовувати з обережністю хворим літнього віку, оскільки з віком погіршується функція нирок. У хворих літнього віку, яким проводиться хірургічне втручання, необхідно суворо дотримуватися часу введення першої дози Арикстри (див. «Особливості застосування»).

Хворі з масою тіла менше 50 кг

У хворих з масою тіла менше 50 кг існує підвищений ризик розвитку кровотечі. Для таких хворих, яким проводиться хірургічне втручання, необхідно суворо дотримуватися часу введення першої дози Арикстри (див. «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Профілактика венозних тромбоемболій

Пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв змінювати дозу не потрібно.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну 20-30 мл/хв за призначенням лікаря рекомендується застосовувати препарат у дозі 1,5 мг на добу або 2,5 мг через день (інтервал між введенням має становити 48 годин).

Пацієнтам з кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв Арикстру застосовувати не рекомендується.

Необхідно суворо дотримуватися часу введення першої дози препарату, пацієнтам, яким проводиться хірургічне втручання.

Лікування венозних тромбоемболій.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв і більше коригувати дозу не потрібно. Арикстру не слід призначати хворим із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв.

Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST

Арикстру не слід застосовувати для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 20 мл/хв.

Коригувати дозу для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну 20 мл/хв і більше не потрібно.

Порушення функції печінки

Не потрібно корекції дозування для хворих з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня.

Хворим із тяжким ступенем печінкової недостатності Арикстру слід застосовувати з обережністю (див. «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Наведена нижче побічна дія представлена 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 ($< 1/10000$).

Система органів	Побічні явища
Інфекції та інвазії	Поодинокі: післяопераційні ранові інфекції.
Кров та лімфатична система	Часті: анемія, кровотеча (різні джерела: носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровотеча з ясен, кровохаркання, гематурія), включаючи поодинокі випадки внутрішньомозкових/внутрішньо-черепних, а також ретроперитонеальних кровотеч), пурпура. Нечасті: тромбоцитопенія, тромбоцитемія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції.
Імунна система	Поодинокі: алергічні реакції (включаючи поодинокі повідомлення про ангіоневротичний набряк, анафілактоїдну/анафілактичну реакцію).
Метаболізм та розлади травлення	Поодинокі: гіпокаліємія.
Нервова система	Нечасті: головний біль. Поодинокі: тривога, сонливість, запаморочення, вертиго, сплутаність свідомості.
Серцево-судинна система	Поодинокі: артеріальна гіпотензія.
Дихальна система та органи грудної порожнини	Поодинокі: задишка, кашель.

Травний тракт	Нечасті: нудота, блювання. Поодинокі: абдомінальний біль, диспепсія, гастрит, запор, діарея.
Гепатобіліарна система	Нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів. Поодинокі: збільшення рівня білірубіну у сироватці крові.
Шкіра та підшкірні тканини	Нечасті: висипання, свербіж, виділення з рани.
Загальні та порушення у місці введення	Часті: набряк, периферичний набряк. Нечасті: гарячка. Поодинокі: реакція у місці введення, біль у грудях, біль у ногах, відчуття втомлюваності, гіперемія, набряк геніталій, відчуття приливів, неприємність.

Передозування.

Перевищення рекомендованих доз Арикстри може спричинити кровотечу. При виникненні кровотечі препарат необхідно відмінити. Для зупинки кровотечі можуть бути використані хірургічний гемостаз, поповнення крововтрати, переливання свіжої плазми крові, плазмаферез.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Клінічний досвід щодо застосування препарату вагітним жінкам на сьогодні обмежений, тому Арикстру не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважати потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. Арикстра екскретується у молоко щурів, але невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко жінки. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Арикстри дітям не встановлена.

Особливості застосування.

Арикстру не слід застосовувати внутрішньом'язово.

Черезшкірне коронарне втручання та ризик виникнення тромбозу направляючого катетера

Для лікування хворих на інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST, яким проводиться первинне черезшкірне коронарне втручання, застосовувати Арикстру до та під час процедури не рекомендується. Для лікування хворих на нестабільну стенокардію/інфаркт міокарда без підйому сегменту ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, яким проводиться непервинне черезшкірне коронарне втручання, застосовувати Арикстру як самостійний антикоагулянт під час цього втручання не рекомендується, тому слід застосовувати нефракціоновані гепарини згідно з існуючими рекомендаціями.

У клінічному дослідженні застосування нефракціонованого гепарину під час непервинного черезшкірного коронарного втручання у хворих на нестабільну стенокардію/інфаркт міокарда без підйому сегменту ST, які лікуються фондапаринуксом натрію, пацієнти були рандомізовані на 2 групи: одна група пацієнтів отримувала «стандартну дозу нефракціонованого гепарину» (середня доза – 85 О/кг маси тіла), інша група – «низьку дозу нефракціонованого гепарину» (середня доза – 50 О/кг маси тіла). Частота виникнення значних кровотеч становила 1,2 % при застосуванні «стандартної дози» та 1,4 % – при застосуванні «низької дози» нефракціонованого гепарину.

За даними клінічних досліджень, був продемонстрований низький, але зростаючий ризик виникнення тромбозу направляючого катетера у хворих, які лікуються лише фондапаринуксом як антикоагулянтом під час черезшкірного коронарного втручання, порівняно з контрольною групою. Частота цих випадків при непервинному черезшкірному коронарному втручанні у хворих на нестабільну стенокардію/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST була 1,0 % проти 0,3 % (фондапаринукс проти еноксапарину) та при первинному коронарному втручанні у хворих на інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST була 1,2 % проти 0 % (фондапаринукс проти контролю).

У клінічному дослідженні застосування нефракціонованих гепаринів під час непервинного черезшкірного коронарного втручання у хворих на нестабільну стенокардію/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST, які лікуються фондапаринуксом натрію, частота виникнення тромбозу катетера становила 0,1 % у групі пацієнтів, яка отримувала «стандартну дозу нефракціонованого гепарину» та 0,5 % – у групі пацієнтів, які отримували «низьку дози нефракціонованого гепарину».

Кровотеча. Арикстру, як і інші антикоагулянти, слід застосовувати з обережністю хворим із підвищеним ризиком виникнення кровотечі, таким як вроджені або набуті порушення системи згортання крові у формі кровотеч, виразкова хвороба шлунка та кишечника у фазі загострення, нещодавно перенесений внутрішньочерепний крововилив, незабаром після хірургічного втручання на головному або спинному мозку або офтальмологічних операцій.

Профілактика та лікування венозних тромбоемболій

Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Арикстрою, за винятком антагоністів вітаміну К, які застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування необхідне, його слід проводити під ретельним контролем.

Профілактика венозних тромбоемболій після хірургічних втручань (час введення першої дози Арикстри)

Слід суворо дотримуватися часу введення першої дози Арикстри, яку необхідно ввести не раніше ніж через 6 годин після завершення операції та тільки після досягнення гемостазу. Призначення Арикстри раніше ніж через 6 годин може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку тяжкої кровотечі. До груп підвищеного ризику належать пацієнти старше 75 років, пацієнти з масою тіла менше 50 кг, пацієнти з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – менше 50 мл/хв).

Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST

Арикстру слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які одночасно застосовують інші препарати, що підвищують ризик кровотеч (такі як антагоністи рецепторів GP IIb/IIIa або тромболітики).

Епідуральна анестезія/люмбальна пункція. При застосуванні Арикстри одночасно з проведенням епідуральної анестезії або люмбальної пункції існує ризик появи епідуральних або субдуральних спінальних гематом, що можуть спричинити тривалий або остаточний параліч. Ризик цих поодиноких явищ збільшується при застосуванні після операції постійних епідуральних катетерів або одночасному введенні інших лікарських засобів, які впливають на гемостаз.

Хворі літнього віку. Ризик виникнення кровотечі у хворих літнього віку вищий, ніж в інших хворих. Оскільки функція нирок зазвичай знижується з віком, у пацієнтів виведення фондапаринуксу може бути знижена, та, таким чином, експозиція препарату збільшена. Тому Арикстру слід застосовувати з обережністю хворим літнього віку (див. «Спосіб застосування та дози»).

Низька маса тіла. У хворих, маса тіла яких нижче 50 кг, існує більший ризик виникнення кровотечі.

Елімінація фондапаринуксу знижується з масою тіла. У таких хворих Арикстру слід застосовувати з обережністю (див. «Спосіб застосування та дози»).

Порушена функція нирок. Час виведення фондапаринуксу скорочується зі зростанням тяжкості ниркової недостатності та асоціюється зі збільшенням ризику розвитку кровотеч.

У пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв, підвищений ризик виникнення як значних кровотеч, так і венозних тромбоемболій.

Профілактика венозних тромбоемболій.

У зв'язку з недостатністю клінічних даних щодо застосування фондапаринуксу для профілактики венозних тромбоемболій у хворих з кліренсом креатиніну менше 20 мл/хв застосовувати Арикстру для цієї групи пацієнтів не рекомендується.

Лікування венозних тромбоемболій.

У зв'язку з недостатністю клінічних даних щодо застосування фондапаринуксу для лікування венозних тромбоемболій у хворих з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв застосовувати Арикстру для цієї групи пацієнтів не рекомендується.

Нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.

Клінічні дані щодо застосування фондапаринуксу для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегментаST та інфаркту міокарда з підйомом сегментаST у хворих із кліренсом креатиніну в діапазоні 20-30 мл/хв обмежені. Тому можливість застосування оцінюється з точки зору співвідношення ризик/користь. Арикстра не рекомендується для пацієнтів із кліренсом креатиніну менше за 20 мл/хв.

Тяжка печінкова недостатність. У хворих зі збільшеним протромбіновим часом Арикстру слід застосовувати з обережністю, зважаючи на збільшений ризик кровотечі у зв'язку з недостатністю факторів коагуляції у хворих з тяжким ступенем печінкової недостатності.

Гепарин-індукована тромбоцитопенія. Фондапаринукс не зв'язується з факторомIV тромбоцитів і перехресно не реагує із сироваткою пацієнтів, хворих на гепарин-індуковану тромбоцитопенію. Арикстру слід з обережністю застосовувати для лікування хворих на гепарин-індуковану тромбоцитопенію в анамнезі. Ефективність та безпека застосування Арикстри для лікування хворих, які страждають на гепарин-індуковану тромбоцитопенію типу II, не вивчалася. Були отримані поодинокі повідомлення про розвиток гепариніндукованої тромбоцитопенії у хворих, які лікувалися фондапаринуксом. Зв'язок між лікуванням Арикстрою та виникненням гепариніндукованої тромбоцитопенії на сьогодні не встановлений.

Алергія на латекс

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Дослідження з вивчення впливу препарату на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не проводилися, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фондапаринукс не пригнічує ферменти групи цитохром P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4) *in vitro*. Отже, не слід очікувати взаємодії Арикстри з іншими лікарськими препаратами на рівні пригнічення метаболізму, опосередкованого системоюCYP, *in vivo*.

Оскільки зв'язування фондапаринуксу з білками плазми крові, за винятком АТ III, є незначним, не слід очікувати взаємодії з іншими лікарськими засобами, де може бути задіяним механізм зв'язування з білками плазми крові.

Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Арикстрою, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. 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 та фармакодинаміку фондапаринуксу. Крім того, препарат не впливав ні на активність варфарину, ні на час кровотечі протягом лікування ацетилсаліциловою кислотою або піроксикамом, ні на фармакокінетику або фармакодинамікудигоксину у рівноважному стані.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

У дозі 2,5 мг препарат не впливає на результати звичайних коагуляційних тестів, таких як активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ) або протромбіновий час (ПЧ) /міжнародна нормалізована пропорція (INR) у плазмі крові, а також не змінює час кровотечі або фібринолітичну активність. Однак були отримані поодинокі повідомлення про збільшення аЧТЧ при призначенні 2,5 мг препарату.

Фондапаринукс не вступає у перехресні реакції із сироваткою хворих із гепарин-індукованою тромбоцитопенією.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після підшкірного введення засіб швидко всмоктується (абсолютна біодоступність – 100 %).

При одноразовому підшкірному введенні 2,5 мг фондапаринуксу молодим здоровим добровольцям максимальна концентрація у плазмі крові (середня $C_{\text{макс}} = 0,34$ мг/л) досягалася через 2 години після введення дози. Концентрації у плазмі крові, що становлять половину вищенаведеної максимальної концентрації, досягалися через 25 хвилин після введення.

У здорових осіб літнього віку фармакокінетика фондапаринуксу лінійна у діапазоні до 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 $C_{\text{макс}}$ і АUC (площі під кривою). Після одноразового внутрішньовенного болюсного введення препарату здоровим особам літнього віку фармакокінетичний профіль фондапаринуксу мав лінійний характер у межах терапевтичних доз.

Середні (CV %) фармакокінетичні параметри фондапаринуксу у стані рівноваги у хворих, які перенесли операції на кульшовому суглобі, та застосовували фондапаринукс у дозі 2,5 мг на добу, були: $C_{\text{макс}} - 0,39$ мг/л (31 %), $T_{\text{макс}} - 2,8$ год (18 %) і $C_{\text{мін}} - 0,14$ мг/л (56 %). У хворих літнього віку, які перенесли операції, пов'язані з переломом стегна, рівноважні концентрації фондапаринуксу були: $C_{\text{макс}} - 0,50$ мг/л (32 %), $C_{\text{мін}} - 0,19$ мг/л (58 %).

Розподіл. У здорових дорослих людей після підшкірного та внутрішньовенного введення фондапаринукс розподіляється таким чином, що більша його частина знаходиться у крові і лише невеликий об'єм – в екстрасудинній рідині. Об'єм розподілу становить 74 л. *In vitro* фондапаринукс у високому ступені (не менше 94 %) та специфічно зв'язується з білком АТ III. Зв'язування фондапаринуксу з іншими білками плазми крові, у тому числі з тромбоцитарним фактором IV і червоними клітинами крові, незначне.

Метаболізм. *In vivo* метаболізм фондапаринуксу не вивчався, оскільки у пацієнтів з нормальною функцією нирок більша частина введеної дози виводиться у незміненому стані з сечею.

Виведення. Фондапаринукс виводиться головним чином нирками у незміненому вигляді, у здорових людей 64-77 % одноразової дози виводиться з сечею протягом 72 годин. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить близько 17 годин у молодих здорових осіб, і близько 21 годин – у здорових осіб літнього віку. У хворих із нормальною функцією нирок середній кліренс фондапаринуксу становить 7,82 мл/хв.

Особливі групи хворих.

Порушення функції нирок. Фондапаринукс виводиться повільніше у пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки препарат виводиться головним чином нирками у незміненому стані. У хворих, яким проводиться профілактичне лікування після операцій з приводу перелому стегна або ендопротезування кульшового суглоба, загальний кліренс фондапаринуксу приблизно на 25 % нижче у хворих зі слабким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну – 50-80 мл/хв), приблизно на 40 % нижче у хворих з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) і на 55 % нижче у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) порівняно з хворими з нормальною функцією нирок. Відповідні кінцеві періоди напіввиведення становили 29 годин при помірній та 72 години – при тяжкій нирковій недостатності. Аналогічний взаємозв'язок між кліренсом фондапаринуксу і ступенем тяжкості ниркової недостатності спостерігався при лікуванні пацієнтів з тромбозом глибоких вен.

Профілактика венозних тромбоемболій.

За даними досліджень, хворих, які лікувалися фондапаринуксом при проведенні великих ортопедичних операцій на нижніх кінцівках, включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну $\leq 23,5$ мл/хв, була розроблена популяційна фармакокінетична модель. Фармакокінетичне моделювання із застосуванням цієї моделі показало, що прогнозований середній рівень фондапаринуксу у пацієнтів з кліренсом креатиніну 20-30 мл/хв, які застосовували 1,5 мг раз на добу або 2,5 мг через день, був подібним до такого у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня (кліренс креатиніну – від 30 до 80 мл/хв), які застосовували 2,5 мг фондапаринуксу 1 раз на добу.

Порушення функції печінки. Відповідно до даних фармакокінетики, очікується, що концентрація незв'язаного фондапаринуксу залишиться незмінною у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня, і тому змінювати дозу не потрібно. Після одноразового підшкірного введення фондапаринуксу у хворих з помірною печінковою недостатністю (шкала Чайлда-П'ю, клас B) C_{max} і AUC фондапаринуксу зменшувались на 22 % та 39 % відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Нижчий рівень концентрації фондапаринуксу у плазмі крові пояснюється зменшеним зв'язуванням з АТ III, оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю концентрація АТ III у плазмі крові є нижчою. Таким чином, результатом цього є збільшений нирковий кліренс фондапаринуксу.

У пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня фармакокінетика фондапаринуксу не вивчалася.

Діти. Застосування фондапаринуксу дітям не вивчалася.

Хворі літнього віку. Виведення фондапаринуксу у пацієнтів старше 75 років сповільнюється. У дослідженні при застосуванні фондапаринуксу у дозі 2,5 мг профілактично після операцій з приводу перелому стегна або ендопротезування кульшового суглоба загальний кліренс фондапаринуксу був приблизно на 25 % меншим у хворих старше 75 років порівняно з хворими молодше 65 років. Аналогічний взаємозв'язок між кліренсом препарату і віком спостерігався при лікуванні хворих із тромбозом глибоким вен.

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

Раса. Заплановані дослідження з вивчення фармакокінетичних розходжень не проводилися. Однак дослідження, що проводилися за участю здорових осіб монголоїдної раси, не виявили розходжень у фармакокінетичному профілі порівняно з таким у здорових осіб європеоїдної раси. Не спостерігалось розходжень у кліренсі препарату з плазми хворих негроїдної та європеоїдної раси, які перенесли ортопедичні операції.

Маса тіла. У хворих з масою тіла менше за 50 кг загальний кліренс фондапаринуксу зменшений на 30 %.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Несумісність: Арикстру не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, оскільки дослідження щодо сумісності не проводилися.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція
Aspen Notre Dame de Bondeville, France.

Місцезнаходження.

1, rue de l'Abbaye, 76960 Нотер Дам де Бондевіль, Франція
1, rue de l'Abbaye, 76960 Notre Dame de Bondeville, France.