

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,3 ml) conține fondaparinux sodic 1,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal (vezi pct. 5.1).

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute cum sunt insuficiență cardiacă și/sau tulburări respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute.

Tratamentul trombozei venoase superficiale acute simptomatice spontane la nivelul membrelor inferioare fără prezența concomitentă a trombozei venoase profunde, la adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore sau unei intervenții chirurgicale abdominale

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată postoperator printr-o injecție subcutanată.

Prima doză trebuie administrată la 6 ore după închiderea plăgii chirurgicale, cu condiția să fi fost efectuată hemostaza eficientă.

Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos scade, de obicei până când pacientul începe să se deplaseze, cel puțin 5 până la 9 zile de la operație. Din experiența clinică, la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold, riscul de ETV persistă mai mult de 9 zile după operație. La acești pacienți, folosirea profilaxiei prelungite cu fondaparinux trebuie luată în considerare pentru o perioadă suplimentară de până la 24 de zile (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu afecțiuni medicale care prezintă risc crescut de complicații tromboembolice în urma evaluării riscului individual

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. A fost studiată clinic o durată de administrare de 6-14 zile la pacienții cu afecțiuni medicale (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trombozei venoase superficiale

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată. Pacienții eligibili pentru tratamentul cu 2,5 mg fondaparinux trebuie să prezinte tromboză venoasă superficială acută, simptomatică, izolată, spontană la nivelul membrelor inferioare, cu o lungime de cel puțin 5 cm și documentată prin investigații ecografice sau prin alte metode obiective. Tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil după diagnosticare și după excluderea TVP concomitente sau a trombozei venoase superficiale în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală. Tratamentul trebuie continuat pentru o perioadă minimă de 30 de zile și până la o perioadă maximă de 45 de zile la pacienții cu risc crescut de complicații tromboembolice (vezi pct. 4.4 și 5.1). Pacienților li se poate recomanda să-și autoinjecteze medicamentul dacă doresc și dacă sunt capabili să facă acest lucru. Medicii trebuie să ofere instrucțiuni clare pentru autoinjectare.

- *Pacienți care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale sau altor proceduri invazive*
La pacienții cu tromboză venoasă superficială care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau altor proceduri invazive, în cazurile în care este posibil, fondaparinux nu trebuie să fie administrat cu 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Administrarea fondaparinux poate fi reluată la cel puțin 6 ore postoperator, după demonstrarea realizării hemostazei.

Categorii speciale de pacienți

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, momentul efectuării primei injecții cu fondaparinux necesită respectarea strictă a recomandărilor de administrare la pacienții ≥ 75 ani și/sau la cei cu greutate corporală < 50 de kg și/sau la cei cu insuficiență renală și clearance al creatininei cuprins între 20 și 50 ml/min.

Prima administrare de fondaparinux nu trebuie să aibă loc mai devreme de 6 ore de la închiderea plăgii chirurgicale. Injecția nu trebuie făcută decât dacă hemostaza a fost efectuată eficient (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

- *Prevenția ETV* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min). Siguranța și eficacitatea dozei de 1,5 mg nu au fost studiate (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

- *Prevenția ETV* - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție, datorită faptului că acest grup de pacienți nu a fost studiat (vezi pct. 4.4 și 5.2).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Siguranța și eficacitatea fondaparinux la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate și, prin urmare, fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Greutate corporală mică

- *Prevenția ETV* – Pacienții cu greutate corporală < 50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinuxului scade cu greutatea corporală. Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Siguranța și eficacitatea fondaparinux la pacienții cu greutate corporală mai mică de 50 kg nu au fost studiate și, prin urmare, fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcat. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii medicamentului în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei <20 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat numai administrării pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, cum sunt cei cu tulburări de sângerare congenitale sau dobândite (de exemplu: număr de trombocite <50000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, la nivelul coloanei vertebrale sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți, după cum se menționează în continuare.

- *Pentru prevenția ETV* - Medicamentele care pot crește riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, fibrinoliticele, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). Când este necesară, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă administrarea concomitentă este indispensabilă, este necesară monitorizarea atentă.
- *Pentru tratamentul trombozei venoase superficiale* - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care cresc riscul de hemoragie.

Pacienți cu tromboză venoasă superficială

Înainte de inițierea tratamentului cu fondaparinux trebuie confirmată prezența trombozei venoase superficiale mai mare de 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală și trebuie exclusă prezența concomitentă a TVP prin ecografie cu compresie sau metode obiective. Nu există date cu privire la utilizarea fondaparinux 2,5 mg la pacienți cu tromboză venoasă superficială cu TVP concomitentă sau

cu tromboză venoasă superficială în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Siguranța și eficacitatea fondaparinux 2,5 mg nu au fost studiate la următoarele grupe: pacienți cu tromboză venoasă superficială apărută ca urmare a scleroterapiei sau ca și complicație a unei linii intravenoase, pacienți cu antecedente de tromboză venoasă superficială apărută în ultimele 3 luni, pacienți cu antecedente de afecțiune tromboembolică venoasă apărută în ultimele 6 luni sau pacienți cu neoplasm activ (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, nu poate fi exclusă producerea de hematoame intrarahidiene și epidurale care pot duce la paralizie de lungă durată sau permanentă, în cazul folosirii fondaparinux concomitent cu anestezia rahidiană/ epidurală sau cu puncția lombară. Riscul producerii acestor evenimente rare poate fi crescut de folosirea postoperatorie a cateterelor epidurale a demure sau de folosirea concomitentă a altor medicamente care influențează hemostaza.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece funcția renală scade, în general, cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte reducerea eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

- *Prevenția ETV* - Pacienții cu greutate corporală <50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinux scade proporțional cu greutatea. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea fondaparinux pentru tratamentul trombozei venoase superficiale la pacienții cu greutate corporală mai mică de 50 kg. Prin urmare, la acești pacienți fondaparinux nu este recomandat pentru tratamentul trombozei venoase superficiale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

- *Prevenția ETV* - Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/min prezintă risc crescut de sângerare și ETV și trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2). Sunt disponibile date clinice limitate provenite de la pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min.
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Siguranța și eficacitatea dozei de 1,5 mg nu au fost studiate.

Insuficiență hepatică severă

- *Prevenția ETV* - Nu este necesară ajustarea dozelor de fondaparinux. Totuși, la pacienții cu insuficiență hepatică severă este necesară precauție în cazul utilizării fondaparinux, datorită riscului crescut de sângerare din cauza deficitului factorilor de coagulare (vezi pct. 4.2).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea fondaparinux pentru tratamentul trombozei venoase superficiale la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, la acești pacienți fondaparinux nu este recomandat pentru tratamentul trombozei venoase superficiale (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de TIH. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux. Fondaparinux nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă, de obicei, reacție încrucișată cu serul pacienților cu

trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II . Totuși, au fost primite raportări spontane de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Alergie la latex

Teaca protectoare a acului de la seringă preumplută conține cauciuc din latex natural uscat, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

Anticoagulatele orale (warfarina), inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. Doza de fondaparinux (10 mg) folosită în studiile de interacțiune a fost mai mare decât doza recomandată pentru indicațiile actuale. Fondaparinux nu influențează nici acțiunea warfarinei asupra INR, nici timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam, nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

Continuarea terapiei cu un alt medicament anticoagulant

Ca regulă generală, în cazul în care se continuă tratamentul cu heparină sau HGMM, prima injecție trebuie administrată la o zi după ultima injecție cu fondaparinux.

Dacă este necesară continuarea tratamentului cu antagoniști de vitamină K, tratamentul cu fondaparinux trebuie menținut până la atingerea valorii țintă a INR-ului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu fondaparinux. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fondaparinux asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ale fondaparinux sunt complicațiile hemoragice (diverse localizări incluzând cazuri rare de sângerări intracraniene / intracerebrale și retroperitoneale) și anemia. Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie (vezi pct. 4.4).

Siguranța folosirii fondaparinux 2,5 mg a fost evaluată la 3595 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și care au fost tratați timp de până la 9 zile, la 327 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale pentru fractură de șold și care au fost tratați timp de 3 săptămâni după o perioadă de profilaxie inițială de 1 săptămână, la 1407 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale abdominale, care au fost tratați timp de până la

9 zile și la 425 de pacienți cu afecțiuni medicale cu risc de complicații tromboembolice care au fost tratați timp de până la 14 zile.

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității; aceste reacții adverse trebuie interpretate în contextul chirurgical și medical.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și/sau unei intervenții chirurgicale abdominale	Reacții adverse la pacienții cu afecțiuni medicale
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Rare:</i> infecția plăgii postoperatorii	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> hemoragie postoperatorie, anemie <i>Mai puțin frecvente:</i> sângerare (epistaxis, gastro-intestinală, hemoptizie, hematurie, hematom) trombotopenie, purpură, trombotemie, anomalii plachetare, tulburări de coagulare	<i>Frecvente:</i> sângerare (hematom, hematurie, hemoptizie, sângerare gingivală) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/ anafilactică)	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/ anafilactică)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> hipokaliemie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Rare:</i> anxietate, somnolență, vertij, amețelă, cefalee, confuzie	
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Rare:</i> hipotensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Rare:</i> dispnee, tuse	<i>Mai puțin frecvente:</i> dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> durere abdominală, dispepsie, gastrită, constipație, diaree	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșterea valorii enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice <i>Rare:</i> creșteri ale bilirubinei	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, prurit	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție, prurit

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> edeme, edeme periferice, febră, secreții la nivelul plăgii <i>Rare:</i> durere toracică, fatigabilitate, bufeuri, durere la nivelul piciorului, edeme genitale, eritem facial, sincopă	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere toracică
---	---	---

În alte studii sau în cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sângerări intracraniene/intracerebrale și retroperitoneale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.
Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină, cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

În doză de 2,5 mg, fondaparinux nu influențează testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolică. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TTPa prelungit.

Fondaparinuxul nu determină, de obicei, reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH). Cu toate acestea, au fost raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Studii clinice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare tratați timp de până la 9 zile

Programul clinic fondaparinux a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), adică tromboza venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolismul pulmonar (EP) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului. În cadrul studiilor clinice controlate de fază II și III, au fost investigați peste 8000 de pacienți (cu fractură de șold – 1711, cu protezare de șold – 5829, cu chirurgie majoră de genunchi – 1367). Fondaparinux 2,5 mg administrat o dată pe zi, începând la 6-8 ore postoperator a fost comparat cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând cu 12 ore înainte de intervenție, sau 30 mg de două ori pe zi, începând la 12-24 ore după intervenția chirurgicală.

În urma analizei globale a datelor obținute din aceste studii, fondaparinux la dozele recomandate, comparativ cu enoxaparina, s-a asociat cu o scădere semnificativă (54% [ÎÎ 95%, 44%; 63%]) a frecvenței ETV, urmărind timp de până la 11 zile postoperator, indiferent de tipul intervenției chirurgicale efectuate. Majoritatea evenimentelor folosite drept obiective finale au fost diagnosticate printr-o flebografie programată și au fost reprezentate în principal de TVP distală, însă a scăzut semnificativ și incidența TVP proximale. Incidența ETV simptomatice, inclusiv EP, nu a înregistrat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

În studiile comparative cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând de la 12 ore postoperator, hemoragiile majore au fost observate la 2,8% dintre pacienții tratați cu fondaparinux la dozele recomandate, față de 2,6 % în cazul enoxaparinei.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractura de șold, tratați până la 24 de zile după o profilaxie inițială de 1 săptămână

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 737 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi timp de 7 +/- 1 zile după o intervenție chirurgicală pentru fractura de șold. La finalul acestei perioade, 656 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau placebo pentru o perioadă suplimentară de 21 +/- 2 zile. Fondaparinux a determinat o reducere semnificativă a incidenței globale a ETV comparativ cu placebo [3 pacienți (1,4%) comparativ cu 77 pacienți (35%)]. Majoritatea (70/80) evenimentelor ETV înregistrate au fost cazuri de TVP asimptomatice, diagnosticate flebografic. De asemenea, fondaparinux a determinat reducerea semnificativă a incidenței ETV simptomatice (TVP și / sau EP) [1 (0,3%) comparativ cu 9 (2,7%) pacienți], incluzând două EP fatale, raportate în grupul placebo. Hemoragiile majore, toate la nivelul plăgii chirurgicale și non fatale, au fost observate la 8 pacienți (2,4%) tratați cu fondaparinux 2,5 mg, comparativ cu 2 (0,6%) din grupul placebo.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea risc mare de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal

Într-un studiu clinic dublu orb, 2927 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau dalteparină 5000 UI o dată pe zi, cu o doză de 2500 UI preoperator și o primă doză de 2500 UI postoperator, timp de 7±2 zile. Principalele zone în care s-au efectuat intervențiile chirurgicale au fost reprezentate de colon/rect, stomac, ficat, colecistectomie sau alte intervenții în regiunea biliară. La șaiszeci și nouă la sută dintre pacienți intervenția chirurgicală a fost efectuată pentru cancer. Pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale urologice (cu excepția celor pe rinichi), ginecologice, laparoscopice sau vasculare nu au fost incluși în studiu.

În acest studiu, incidența totală a ETV a fost de 4,6% (47/1027) cu fondaparinux, comparativ cu 6,1% (62/1021) cu dalteparină: reducerea riscului relativ [ÎÎ 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește frecvențele totale ale ETV, care nu a fost semnificativă statistic, s-a datorat în principal reducerii TVP distale asimptomatice. Incidența TVP simptomatice a fost similară în cele două grupuri de tratament: 6 pacienți (0,4%) în grupul cu fondaparinux comparativ cu 5 pacienți (0,3%) în grupul cu dalteparină. În cadrul subgrupului larg de pacienți cu intervenții chirurgicale pentru cancer (69% dintre pacienți), frecvența ETV a fost de 4,7% în grupul cu fondaparinux, comparativ cu 7,7% în grupul cu dalteparină.

Hemoragii majore au fost observate la 3,4% dintre pacienții din grupul cu fondaparinux și la 2,4% dintre pacienții din grupul cu dalteparină.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții cu afecțiuni medicale care au risc crescut de complicații tromboembolice din cauza imobilizării în cursul unor boli acute

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 839 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau cu placebo, timp de 6-14 zile. Acest studiu a inclus pacienți cu afecțiuni medicale acute, cu vârste ≥ 60 ani, despre care se estima că vor necesita repaus la pat timp de cel puțin patru zile, și internați pentru insuficiență cardiacă congestivă clasa III/IV NYHA și/sau afecțiuni respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. Fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența globală a ETV comparativ cu placebo, [18 pacienți (5,6%) comparativ cu 34 pacienți (10,5%)]. Majoritatea evenimentelor au fost TVP distale asimptomatice. De asemenea, fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența EP fatale atribuibile [0 pacienți (0%), comparativ cu 5 pacienți (1,2%)]. Hemoragii majore au fost observate la 1 pacient (0,2%) din fiecare grup.

Tratamentul trombozei venoase superficiale acute simptomatice spontane la pacienții fără tromboză venoasă profundă (TVP) concomitentă

Un studiu clinic randomizat, dublu orb (CALISTO) a inclus 3002 pacienți cu tromboză venoasă superficială acută simptomatică spontană izolată la nivelul membrelor inferioare, cu lungime de cel puțin 5 cm, confirmată prin ecografie cu compresie. Pacienții nu au fost incluși în studiu dacă aveau TVP concomitentă sau tromboză venoasă superficială în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală. Pacienții au fost excluși dacă aveau insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), greutate corporală mică (< 50 kg), neoplasm activ, EP simptomatic sau antecedente recente de TVP/EP (< 6 luni) sau tromboză venoasă superficială (< 90 zile), sau tromboză venoasă superficială ca urmare a scleroterapiei sau o complicație a unei linii i.v., sau dacă prezentau risc crescut de sângerare.

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau placebo timp de 45 de zile în plus față de ciorapii elastici, analgezice și/sau medicamente antiinflamatoare (AINS). Perioada de urmărire a continuat până la ziua 77. Populația inclusă în studiu a fost reprezentată de 64% femei, cu o valoare mediană a vârstei de 58 de ani, 4,4% având un clearance al creatininei < 50 ml/min.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității, o asociere între EP simptomatic, TVP simptomatică, extensia trombozei venoase superficiale simptomatice, recurența trombozei venoase superficiale simptomatice, sau deces până la ziua 47, a fost semnificativ redus de la 5,9% la pacienții la care s-a administrat placebo până la 0,9% la pacienții la care s-a administrat fondaparinux 2,5 mg (reducerea riscului relativ: 85,2%, \hat{I} 95%, 73,7% până la 91,7% [$p < 0,001$]). Incidența fiecărei componente tromboembolice incluse în criteriul final principal a fost, de asemenea, redusă semnificativ la pacienții la care s-a administrat fondaparinux, după cum urmează: EP simptomatic [0 (0%) comparativ cu 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], TVP simptomatică [3 (0,2%) comparativ cu 18 (1,2%); reducerea riscului relativ: 83,4% ($p < 0,001$)], extensia trombozei venoase superficiale simptomatice [4 (0,3%) comparativ cu 51 (3,4%); reducerea riscului relativ: 92,2% ($p < 0,001$)], recurența trombozei venoase superficiale simptomatice [5 (0,3%) comparativ cu 24 (1,6%); reducerea riscului relativ: 79,2% ($p < 0,001$)].

Ratele de mortalitate au fost reduse și similare între grupele de tratament, fiind 2 (0,1%) decese în grupul la care s-a administrat fondaparinux comparativ cu 1 (0,1%) deces în grupul la care s-a administrat placebo.

Eficacitatea s-a menținut până la ziua 77 și a fost constantă în cadrul tuturor subgrupurilor predefinite, incluzând pacienți cu vene varicoase și pacienți cu tromboză venoasă superficială localizată sub genunchi.

Sângerările majore în timpul tratamentului au apărut la 1 (0,1%) pacient tratat cu fondaparinux și la 1 (0,1%) pacient la care s-a administrat placebo. Sângerările non-majore semnificative din punct de

vedere clinic au apărut la 5 (0,3%) pacienți tratați cu fondaparinux și la 8 (0,5%) pacienți la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media C_{\max} = 0,34 mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmaticice egale cu jumătate din valorile medii ale C_{\max} se ating la 25 minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a C_{\max} și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (ore) – 2,8 (18%) și C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmaticice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmaticice în afară de ATIII, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație pentru prevenția ETV sau pentru tratamentul trombozei venoase superficiale.

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților <65 de ani.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu

insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă.

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg).

Insuficiență hepatică - În urma administrării subcutanate a unei doze unice de fondaparinux la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), C_{max} și ASC total (adică, legat și nelegat) au scăzut cu 22% respectiv, 39%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Concentrațiile plasmatice scăzute de fondaparinux au fost atribuite legării reduse la ATIII datorită concentrațiilor plasmatice scăzute de ATIII la subiecții cu insuficiență hepatică, conducând la un clearance renal crescut de fondaparinux. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, concentrațiile de fondaparinux nelegat se așteaptă să rămână nemodificate și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor pe baza parametrilor farmacocinetici.

Proprietățile farmacocinetice ale fondaparinux nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile la animale nu oferă informații suficiente cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere, datorită expunerii limitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer bromobutilic sau clorobutilic.

Arixtra este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute. Sunt două tipuri de seringi:

- seringă cu piston galben și sistem automat de siguranță.
- seringă cu piston galben și sistem manual de siguranță.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injecția subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringile preumplute de Arixtra a fost conceput cu un sistem de siguranță pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/005-008
EU/1/02/206/024
EU/1/02/206/025
EU/1/02/206/026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține fondaparinux sodic 2,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerate a avea un risc crescut de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal (vezi pct. 5.1).

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți cu afecțiuni medicale considerate a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute cum sunt insuficiență cardiacă și/sau tulburări respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. .

Tratamentul anginei instabile sau infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST) la adulții la care nu este indicat tratament urgent (< 120 min) invaziv (ICP) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST) la adulții care sunt tratați cu trombolitice sau care, la început, nu primesc altă formă de terapie de reperfuție.

Tratamentul trombozei venoase superficiale acute simptomatice spontane la nivelul membrelor inferioare fără prezența concomitentă a trombozei venoase profunde, la adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore sau unei intervenții chirurgicale abdominale

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată postoperator printr-o injecție subcutanată.

Prima doză trebuie administrată la 6 ore după închiderea plăgii chirurgicale, cu condiția să fi fost efectuată hemostaza eficientă.

Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos scade, de obicei până când pacientul începe să se deplaseze, cel puțin 5 până la 9 zile de la operație. Din experiența clinică, la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold, riscul de ETV persistă mai mult de 9 zile după operație. La acești pacienți, folosirea profilaxiei prelungite cu fondaparinux trebuie luată în considerare pentru o perioadă suplimentară de până la 24 de zile (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu afecțiuni medicale care prezintă risc crescut de complicații tromboembolice în urma evaluării riscului individual

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. A fost studiată clinic o durată de administrare de 6-14 zile la pacienții cu afecțiuni medicale (vezi pct. 5.1)

Tratamentul anginei miocardice instabile/infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST)

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și trebuie continuat pe o perioadă de maxim 8 zile sau până la externarea din spital, dacă aceasta are loc mai curând.

Dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenții coronariene percutane (ICP), heparina nefracționată (HNF) trebuie administrată conform practicilor standard pe durata ICP, luând în considerare riscul potențial de sângerare al pacientului, inclusiv în timpul scurs de la ultima doză de fondaparinux (vezi pct. 4.4). Momentul reînceperii administrărilor subcutanate de fondaparinux post-operator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot AI/IMA NonST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînceput mai devreme de 2 ore de la îndepărtarea cateterului.

Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST)

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi. Prima doză de fondaparinux se administrează intravenos, iar dozele ulterioare se administrează prin injecție subcutanată. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și trebuie continuat pe o perioadă de maxim 8 zile sau până la externarea din spital, dacă aceasta are loc mai curând.

Dacă un pacient va fi supus unei ICP non-primare, heparina nefracționată (HNF) trebuie administrată conform practicilor standard pe durata ICP, luând în considerare riscul potențial de sângerare al pacientului, inclusiv în timpul scurs de la ultima doză de fondaparinux (vezi pct. 4.4). Momentul reînceperii administrărilor subcutanate de fondaparinux postoperator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot IMA ST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînceput mai devreme de 3 ore de la îndepărtarea cateterului.

- *Pacienți care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian cu greafă arterială (BCGA)*

În cazul pacienților cu IMA ST sau cu AI/IMA NonST care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian cu greafă arterială (BCGA), acolo unde este posibil, fondaparinux nu se va administra în perioada de 24 ore anterioară operației, administrarea putând fi reîncepută la 48 ore de la operație.

Tratamentul trombozei venoase superficiale

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată. Pacienții eligibili pentru tratamentul cu 2,5 mg fondaparinux trebuie să prezinte tromboză venoasă superficială acută, simptomatică, izolată, spontană la nivelul membrelor inferioare, cu o lungime de cel puțin 5 cm și documentată prin investigații ecografice sau prin alte metode obiective. Tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil după diagnosticare și după excluderea TVP concomitente sau a trombozei venoase superficiale în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală. Tratamentul trebuie continuat pentru o perioadă minimă de 30 de zile și până la o perioadă maximă de 45 de zile la pacienții cu risc crescut de complicații tromboembolice (vezi pct. 4.4 și 5.1). Pacienților li se poate

recomanda să-și autoinjecteze medicamentul dacă doresc și dacă sunt capabili să facă acest lucru. Medicii trebuie să ofere instrucțiuni clare pentru autoinjectare.

- *Pacienți care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale sau altor proceduri invazive*
La pacienții cu tromboză venoasă superficială care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau altor proceduri invazive, în cazurile în care este posibil, fondaparinux nu trebuie să fie administrat cu 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Administrarea fondaparinux poate fi reluată la cel puțin 6 ore postoperator, după demonstrarea realizării hemostazei.

Categorii speciale de pacienți

Prevenția ETV post-operator

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, momentul efectuării primei injecții cu fondaparinux necesită respectarea strictă a recomandărilor de administrare la pacienții ≥ 75 ani și/sau la cei cu greutate corporală < 50 de kg și/sau la cei cu insuficiență renală și clearance al creatininei cuprins între 20 și 50 ml/min.

Prima administrare de fondaparinux nu trebuie să aibă loc mai devreme de 6 ore de la închiderea plăgii chirurgicale. Injecția nu trebuie făcută decât dacă hemostaza a fost efectuată eficient (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

- *Profilaxia ETV* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min).
- *Tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Fondaparinux nu trebuie folosit în cazul pacienților cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Nu este necesară reducerea dozelor în cazul pacienților cu clearance al creatininei > 20 ml/min.
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min). Siguranța și eficacitatea dozei de 1,5 mg nu au fost studiate (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

- *Prevenția ETV și tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție, datorită faptului că acest grup de pacienți nu a fost studiat (vezi pct. 4.4 și 5.2).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Siguranța și eficacitatea fondaparinux la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate și, prin urmare, fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Greutate corporală mică

- *Prevenția ETV și tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Pacienții cu greutate corporală < 50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinuxului scade cu greutatea corporală. Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Siguranța și eficacitatea fondaparinux la pacienții cu greutate corporală mai mică de 50 kg nu au fost studiate și, prin urmare, fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

- *Administrarea subcutanată*
Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea iritării medicamentului în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.
- *Administrarea intravenoasă (prima doză, doar în cazul pacienților cu IMA ST)*
Administrarea intravenoasă trebuie efectuată printr-o linie intravenoasă deja existentă, fie direct, fie folosind o pungă de perfuzie cu soluție salină 0,9% cu volum mic (25 sau 50 ml). Pentru a evita pierderea medicamentului atunci când se folosește seringă preumplută, nu evacuați bula de aer din interiorul seringii înainte de injecție. Tubul intravenos trebuie clătit bine cu soluție salină izotonă după injecție, pentru a ne asigura că întreaga cantitate de medicament a fost administrată. Dacă administrarea se face prin perfuzie, timpul de perfuzare trebuie să fie de 1 – 2 minute.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei <20 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux nu trebuie administrat intramuscular.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, cum sunt cei cu tulburări de sângerare congenitale sau dobândite (de exemplu: număr de trombocite <50000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, la nivelul coloanei vertebrale sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți, după cum se menționează în continuare.

Pentru prevenția ETV - Medicamentele care pot crește riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, fibrinoliticele, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). Când este necesară, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dîpiridamol, sulfînpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă administrarea concomitentă este indispensabilă, este necesară monitorizarea atentă.

Pentru tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST - Fondaparinux trebuie folosit cu prudență în cazul pacienților tratați concomitent cu alte medicamente care cresc riscul de hemoragie (cum ar fi inhibitorii de GP IIb/IIIa sau tromboliticele).

Pentru tratamentul trombozei venoase superficiale - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care cresc riscul de hemoragie.

ICP și riscul de tromboză datorată cateterului de ghidaj

În cazul pacienților cu IMA ST supuși unei ICP primare, nu se recomandă folosirea fondaparinux atât înaintea, cât și în timpul ICP. Similar, în cazul pacienților cu AI/IMA NonST care prezintă condiții clinice care pun viața în pericol și care necesită revascularizare urgentă, nu se recomandă utilizarea fondaparinux atât înaintea, cât și în timpul ICP. Aceștia sunt pacienți cu angină refractară sau recurentă asociată cu deviație ST dinamică, insuficiență cardiacă, aritmii care pun viața în pericol sau instabilitate hemodinamică.

În cazul pacienților cu AI/IMA NonST și IMA ST supuși unei ICP non-primare, nu se recomandă folosirea fondaparinux ca anticoagulant unic pe durata ICP, ca urmare a unui risc crescut de formare a trombilor din cauza cateterului de ghidaj (vezi studiile clinice de la pct. 5.1). Prin urmare, pe durata ICP non-primare trebuie utilizată HNF ca adjuvant conform practicilor standard (vezi dozele la pct. 4.2).

Pacienți cu tromboză venoasă superficială

Înainte de inițierea tratamentului cu fondaparinux trebuie confirmată prezența trombozei venoase superficiale mai mare de 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală și trebuie exclusă prezența concomitentă a TVP prin ecografie cu compresie sau metode obiective. Nu există date cu privire la utilizarea fondaparinux 2,5 mg la pacienți cu tromboză venoasă superficială cu TVP concomitentă sau cu tromboză venoasă superficială în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Siguranța și eficacitatea fondaparinux 2,5 mg nu au fost studiate la următoarele grupe: pacienți cu tromboză venoasă superficială apărută ca urmare a scleroterapiei sau ca și complicație a unei linii intravenoase, pacienți cu antecedente de tromboză venoasă superficială apărută în ultimele 3 luni, pacienți cu antecedente de afecțiune tromboembolică venoasă apărută în ultimele 6 luni sau pacienți cu neoplasm activ (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, nu poate fi exclusă producerea de hematoame intrarahidiene și epidurale care pot duce la paralizie de lungă durată sau permanentă, în cazul folosirii fondaparinux concomitent cu anestezia rahidiană/ epidurală sau cu puncția lombară. Riscul producerii acestor evenimente rare poate fi crescut de folosirea postoperatorie a cateterelor epidurale a demeure sau de folosirea concomitentă a altor medicamente care influențează hemostaza.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece funcția renală scade, în general, cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte reducerea eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

- *Prevenția ETV și tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Pacienții cu greutate corporală <50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinux scade proporțional cu greutatea. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea fondaparinux pentru tratamentul trombozei venoase superficiale la pacienții cu greutate corporală mai mică de 50 kg. Prin urmare, la acești pacienți fondaparinux nu este recomandat pentru tratamentul trombozei venoase superficiale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi.

- *Profilaxia ETV* - Pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/min prezintă risc crescut de sângerare și ETV și trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2). Sunt disponibile date clinice limitate provenite de la pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min.

- *Tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Pentru tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST, sunt disponibile date clinice limitate privind utilizarea a 2,5 mg fondaparinux o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei cu valori cuprinse între 20 și 30 ml/min. Ca urmare, medicul va trebui să decidă dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile (vezi pct. 4.2 și 4.3).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Siguranța și eficacitatea dozei de 1,5 mg nu au fost studiate.

Insuficiență hepatică severă

- *Prevenția ETV și tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Nu este necesară ajustarea dozelor de fondaparinux. Totuși, la pacienții cu insuficiență hepatică severă este necesară precauție în cazul utilizării fondaparinux, datorită riscului crescut de sângerare din cauza deficitului factorilor de coagulare (vezi pct. 4.2).
- *Tratamentul trombozei venoase superficiale* - Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea fondaparinux pentru tratamentul trombozei venoase superficiale la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, la acești pacienți fondaparinux nu este recomandat pentru tratamentul trombozei venoase superficiale (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de TIH. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux. Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și, de obicei, nu prezintă reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. Totuși, au fost primite raportări spontane de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Alergie la latex

Teaca protectoare a acului de la seringă preumplută poate conține cauciuc din latex natural uscat, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

Anticoagulatele orale (warfarina), inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. Doza de fondaparinux (10 mg) folosită în studiile de interacțiune a fost mai mare decât doza recomandată pentru indicațiile actuale. Fondaparinux nu influențează nici acțiunea warfarinei asupra INR, nici timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam, nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

Continuarea terapiei cu un alt medicament anticoagulant

Ca regulă generală, în cazul în care se continuă tratamentul cu heparină sau HGMM, prima injecție trebuie administrată la o zi după ultima injecție cu fondaparinux.

Dacă este necesară continuarea tratamentului cu antagoniști de vitamină K, tratamentul cu fondaparinux trebuie menținut până la atingerea valorii țintă a INR-ului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu fondaparinux. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fondaparinux asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ale fondaparinux sunt complicațiile hemoragice (diverse localizări incluzând cazuri rare de sângerări intracraniene / intracerebrale și retroperitoneale) și anemia. Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie (vezi pct. 4.4).

Siguranța folosirii fondaparinux 2,5 mg a fost evaluată la:

- 3595 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și care au fost tratați timp de până la 9 zile
- 327 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale pentru fractură de șold și care au fost tratați timp de 3 săptămâni după o perioadă de profilaxie inițială de 1 săptămână
- 1407 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale abdominale, care au fost tratați timp de până la 9 zile
- 425 de pacienți cu afecțiuni medicale cu risc de complicații tromboembolice care au fost tratați timp de până la 14 zile
- 10057 de pacienți care au primit tratament pentru AI sau SCA de tip IMA NonST
- 6036 de pacienți care au primit tratament pentru SCA de tip IMA ST.

Pentru prevenția ETV, reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității; aceste reacții adverse trebuie interpretate în contextul chirurgical și medical.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și/sau unei intervenții chirurgicale abdominale	Reacții adverse la pacienții cu afecțiuni medicale
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Rare:</i> infecția plăgii postoperatorii	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> hemoragie postoperatorie, anemie <i>Mai puțin frecvente:</i> sângerare (epistaxis, gastro-intestinală, hemoptizie, hematurie, hematom) trombocitopenie, purpură, trombocitemie, anomalii plachetare, tulburări de coagulare	<i>Frecvente:</i> sângerare (hematom, hematurie, hemoptizie, sângerare gingivală) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/anafilactică)	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/ anafilactică)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> hipokaliemie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Rare:</i> anxietate, somnolență, vertij, amețeală, cefalee, confuzie	
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Rare:</i> hipotensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Rare:</i> dispnee, tuse	<i>Mai puțin frecvente:</i> dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> durere abdominală, dispepsie, gastrită, constipație, diaree	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșterea valorii enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice <i>Rare:</i> creșteri ale bilirubinei	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, prurit	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție, prurit

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> edeme, edeme periferice, febră, secreții la nivelul plăgii <i>Rare:</i> durere toracică, fatigabilitate, bufeuri, durere la nivelul piciorului, edeme genitale, eritem facial, sincopă	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere toracică
---	---	---

În alte studii sau în cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sângerări intracraniene/intracerebrale și retroperitoneale.

Profilul de evenimente adverse raportat în cadrul programului SCA este concordant cu reacțiile adverse identificate în profilaxia ETV.

Hemoragia a fost un eveniment advers frecvent raportat în cazul pacienților cu AI/IMA NonST și IMA ST. În studiul de Fază III AI/IMA NonST, incidența hemoragiilor majore a fost de 2,1% (fondaparinux) comparativ cu 4,1% (enoxaparină) până în ziua 9 inclusiv, iar în studiul de Fază III IMA ST, incidența hemoragiilor severe cu modificarea criteriului TIMI a fost de 1,1% (fondaparinux) comparativ cu 1,4% (control [HNF/placebo]) până în ziua 9, inclusiv.

În studiul de Fază III AI/IMA NonST, cele mai frecvent raportate evenimente adverse non-hemoragice (raportate de cel puțin 1% din subiecții cărora li s-a administrat tratament cu fondaparinux) au fost cefaleea, durerile toracice și fibrilația atrială.

În studiul de Fază III IMA ST, cele mai frecvent raportate evenimente adverse non-hemoragice (raportate de cel puțin 1% din subiecții cărora li s-a administrat tratament cu fondaparinux) au fost fibrilația atrială, febra, durerile toracice, cefaleea, tahicardia ventriculară, vărsăturile și hipotensiunea arterială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.
Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de

antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină, cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

În doză de 2,5 mg, fondaparinux nu influențează testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolică. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TTPa prelungit.

Fondaparinuxul nu determină, de obicei, reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH). Cu toate acestea, au fost raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Studii clinice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare tratați timp de până la 9 zile

Programul clinic fondaparinux a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), adică tromboza venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolismul pulmonar (EP) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului. În cadrul studiilor clinice controlate de fază II și III, au fost investigați peste 8000 de pacienți (cu fractură de șold – 1711, cu protezare de șold – 5829, cu chirurgie majoră de genunchi – 1367). Fondaparinux 2,5 mg administrat o dată pe zi, începând la 6-8 ore postoperator a fost comparat cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând cu 12 ore înainte de intervenție, sau 30 mg de două ori pe zi, începând la 12-24 ore după intervenția chirurgicală.

În urma analizei globale a datelor obținute din aceste studii, fondaparinux la dozele recomandate, comparativ cu enoxaparina, s-a asociat cu o scădere semnificativă (54% [ÎI 95%, 44%; 63%]) a frecvenței ETV, urmărite timp de până la 11 zile postoperator, indiferent de tipul intervenției chirurgicale efectuate. Majoritatea evenimentelor folosite drept obiective finale au fost diagnosticate printr-o flebografie programată și au fost reprezentate în principal de TVP distală, însă a scăzut semnificativ și incidența TVP proximale. Incidența ETV simptomatice, inclusiv EP, nu a înregistrat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

În studiile comparative cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând de la 12 ore postoperator, hemoragiile majore au fost observate la 2,8% dintre pacienții tratați cu fondaparinux la dozele recomandate, față de 2,6 % în cazul enoxaparinei.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractura de șold, tratați până la 24 de zile după o profilaxie inițială de 1 săptămână

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 737 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi timp de 7 +/- 1 zile după o intervenție chirurgicală pentru fractura de șold. La finalul acestei perioade, 656 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau placebo pentru o perioadă suplimentară de 21 +/- 2 zile. Fondaparinux a determinat o reducere semnificativă a incidenței globale a ETV comparativ cu placebo [3 pacienți (1,4%) comparativ cu 77 pacienți (35%)]. Majoritatea (70/80) evenimentelor ETV înregistrate au fost cazuri de TVP asimptomatice, diagnosticate flebografic. De asemenea, fondaparinux a determinat reducerea semnificativă a incidenței ETV simptomatice (TVP și / sau EP) [1 (0,3%) comparativ cu 9 (2,7%) pacienți], incluzând două EP fatale, raportate în grupul placebo. Hemoragiile majore, toate la nivelul plăgii chirurgicale și non fatale, au fost observate la 8 pacienți (2,4%) tratați cu fondaparinux 2,5 mg, comparativ cu 2 (0,6%) din grupul placebo.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea risc mare de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal

Într-un studiu clinic dublu orb, 2927 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau dalteparină 5000 UI o dată pe zi, cu o doză de 2500 UI preoperator și o primă doză de 2500 UI postoperator, timp de 7±2 zile. Principalele zone în care s-au efectuat intervențiile chirurgicale au fost reprezentate de colon/rect, stomac, ficat, colecistectomie sau alte intervenții în regiunea biliară. La șaiszeci și nouă la sută dintre pacienți intervenția chirurgicală a fost efectuată pentru cancer. Pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale urologice (cu excepția celor pe rinichi), ginecologice, laparoscopice sau vasculare nu au fost incluși în studiu.

În acest studiu, incidența totală a ETV a fost de 4,6% (47/1027) cu fondaparinux, comparativ cu 6,1% (62/1021) cu dalteparină: reducerea riscului relativ [Î 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește frecvențele totale ale ETV, care nu a fost semnificativă statistic, s-a datorat în principal reducerii TVP distale asimptomatice. Incidența TVP simptomatice a fost similară în cele două grupuri de tratament: 6 pacienți (0,4%) în grupul cu fondaparinux comparativ cu 5 pacienți (0,3%) în grupul cu dalteparină. În cadrul subgrupului larg de pacienți cu intervenții chirurgicale pentru cancer (69% dintre pacienți), frecvența ETV a fost de 4,7% în grupul cu fondaparinux, comparativ cu 7,7% în grupul cu dalteparină.

Hemoragii majore au fost observate la 3,4% dintre pacienții din grupul cu fondaparinux și la 2,4% dintre pacienții din grupul cu dalteparină.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții cu afecțiuni medicale care au risc crescut de complicații tromboembolice din cauza imobilității în cursul unor boli acute

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 839 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau cu placebo, timp de 6-14 zile. Acest studiu a inclus pacienți cu afecțiuni medicale acute, cu vârste ≥60 ani, despre care se estima că vor necesita repaus la pat timp de cel puțin patru zile, și internați pentru insuficiență cardiacă congestivă clasa III/IV NYHA și/sau afecțiuni respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. Fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența globală a ETV comparativ cu placebo, [18 pacienți (5,6%) comparativ cu 34 pacienți (10,5%)]. Majoritatea evenimentelor au fost TVP distale asimptomatice. De asemenea, fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența EP fatale atribuibile [0 pacienți (0%), comparativ cu 5 pacienți (1,2%)]. Hemoragii majore au fost observate la 1 pacient (0,2%) din fiecare grup.

Tratamentul anginei instabile sau al infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST)

OASIS 5 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, de non-inferioritate, cu fondaparinux 2,5 mg administrat o dată pe zi subcutanat comparativ cu enoxaparină 1 mg/kg administrată în două prize subcutanate, la aproximativ 20000 pacienți cu AI/IMA NonST. Toți pacienții au primit tratament medicamentos standard pentru AI/IMA NonST, 34% din pacienții fiind supuși unei ICP și 9% unei intervenții BCGA. Durata medie a tratamentului a fost de 5,5 zile în grupul cu fondaparinux și de 5,2 zile în grupul cu enoxaparină. În cazul în care s-a realizat ICP, pacienților li s-a administrat ca terapie auxiliară fie fondaparinux intravenos (pacienți cu fondaparinux), fie HNF intravenoasă dependentă de greutatea corporală (pacienți cu enoxaparină), în funcție de ultima doză subcutanată și de planificarea utilizării inhibitorului de GP IIb/IIIa. Vârsta medie a pacienților a fost de 67 ani și aproximativ 60% aveau vârste de cel puțin 65 ani. Aproximativ 40% și 17% din pacienți aveau o insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥50 până la <80 ml/min), respectiv moderată (clearance-ul creatininei ≥30 până la <50 ml/min).

Criteriul final principal de evaluare atribuit a fost o asociere între deces, infarct miocardic acut (IMA) și ischemie refractară (IR) în primele 9 zile de la împărțirea aleatorie a pacienților pe grupe. Din pacienții din grupul tratat cu fondaparinux, 5,8% au prezentat un eveniment până în ziua 9, comparativ cu 5,7% din pacienții tratați cu enoxaparină (rata de risc 1,01, Î 95%, 0,90; 1,13, valoarea p de non-inferioritate = 0,003).

Până în ziua 30, incidența tuturor cauzelor de mortalitate a fost semnificativ redusă de la 3,5%, în cazul tratamentului cu enoxaparină, la 2,9%, în cazul tratamentului cu fondaparinux (rata de risc 0,83, ÎI 95%, 0,71; 0,97, $p = 0,02$). Efectele asupra incidenței IMA și IR nu au fost diferite din punct de vedere statistic între grupele de tratament cu fondaparinux și enoxaparină.

În ziua 9 incidența hemoragiilor majore în cadrul grupelor cu fondaparinux și enoxaparină a fost de 2,1%, respectiv de 4,1% (rata de risc 0,52, ÎI 95%, 0,44; 0,61, $p < 0,001$).

Descoperirile și rezultatele în ceea ce privește eficacitatea asupra hemoragiilor majore au fost constante în toate subgrupele specificate anterior, cum sunt pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, tipul de inhibitori ai agregării plachetare administrați concomitent (acid acetilsalicilic, tienopiridine sau inhibitori de GP IIb/IIIa).

În subgrupul de pacienți tratați cu fondaparinux sau enoxaparină care au fost supuși unei ICP, 8,8%, respectiv 8,2% din pacienți, au suferit moarte/IMA/IR în primele 9 zile de la împărțirea aleatorie a pacienților pe grupe (rata de risc 1,08, ÎI 95%, 0,92; 1,27). În acest subgrup, incidența hemoragiilor majore în cadrul grupelor cu fondaparinux și enoxaparină în ziua 9 a fost de 2,2%, respectiv de 5,0% (rata de risc 0,43, ÎI 95%, 0,33; 0,57). La subiecții supuși unei ICP, incidența de formare a trombilor din cauza cateterului de ghidaj a fost de 1,0% la subiecții cărora li s-a administrat fondaparinux comparativ cu 0,3% la subiecții cărora li s-a administrat enoxaparină.

Tratamentul anginei instabile (AI) sau al infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (IMA NonST) la pacienții supuși unei intervenții ulterioare de ICP cu administrare de HNF ca adjuvant

Într-un studiu în care au fost incluși 3235 de pacienți cu AI/IMA NonST cu risc crescut, programați pentru angiografie și aflați în tratament cu fondaparinux (OASIS 8/FUTURA), 2026 de pacienți cu indicație de ICP au fost randomizați dublu-orb pentru a li se administra unul dintre cele două regimuri de dozare a HNF ca adjuvant. La toți pacienții înrolați în studiu s-a administrat fondaparinux 2,5 mg subcutanat, în doză unică zilnică pentru o perioadă de până la 8 zile, sau până la externare. Imediat înainte de ICP, pacienților randomizați li s-a administrat fie regimul terapeutic cu HNF în "doză scăzută" (50 U/kg indiferent de planificarea de a se administra sau nu GPIIb/IIIa; fără ajustare în funcție de TCA), fie regimul terapeutic cu HNF în "doză standard" (fără administrare de GPIIb/IIIa: 85 U/kg, cu ajustare în funcție de TCA; cu administrare de GPIIb/IIIa: 60 U/kg, cu ajustare în funcție de TCA).

Caracteristicile subiecților la includerea în studiu și durata tratamentului cu fondaparinux au fost comparabile în ambele grupuri cu administrare de HNF. La subiecții randomizați pentru "doza standard de HNF" sau pentru "doza scăzută de HNF", doza medie de HNF a fost de 85 U/kg și respectiv, 50 U/kg.

Criteriul principal de evaluare atribuit a fost compus din hemoragie majoră sau minoră apărută peri-ICP (definită ca perioada dintre momentul randomizării până la 48 de ore după ICP) sau complicații majore la nivelul locului de abord vascular.

Criterii de evaluare	Incidență		Risc relativ ¹ (Î 95%)	Valoarea p
	Doză scăzută de HNF N = 1024	Doză standard de HNF N = 1002		
Principale Hemoragie majoră sau minoră apărută peri-ICP sau complicații majore la nivelul locului de abord vascular	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Secundare Hemoragie majoră apărută peri-ICP	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Hemoragie minoră apărută peri-ICP	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Complicații majore la nivelul locului de abord vascular	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Hemoragie majoră apărută peri-ICP sau deces, IMA sau RVR la ziua 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Deces, IMA sau RVR la ziua 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Risc relativ: Doză scăzută/ Doză standard

Notă: IMA - infarct miocardic acut. RVR – revascularizarea vasului responsabil

Incidențele de formare a trombilor din cauza cateterului de ghidaj au fost de 0,1% (1/1002) și 0,5% (5/1024), la pacienții randomizați pentru a li se administra "doza standard" și respectiv, "doza scăzută" de HNF în timpul ICP.

La patru pacienți nerandomizați (0,3%) s-a înregistrat formare de trombi determinată de cateter în timpul angiografiei coronariene de diagnostic. La doisprezece pacienți înrolați (0,37%) s-a înregistrat formare de trombi la nivelul tecii arteriale, dintre care 7 cazuri au fost raportate în timpul angiografiei și 5 cazuri au fost raportate în timpul ICP.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST)

OASIS 6 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, care a evaluat siguranța și eficacitatea utilizării fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, comparativ cu metodele de tratament uzuale (placebo (47%) sau HNF (53%)), la aproximativ 12000 pacienți cu IMA ST. Toți pacienții au primit tratament standard pentru IMA ST, inclusiv ICP primară (31%), trombolitice (45%) sau fără reperfuzie (24%). Dintre pacienții tratați cu trombolitice, 84% au fost tratați cu un agent specific non-fibrinic (în principal streptokinază). Durata medie a tratamentului a fost de 6,2 zile în cadrul grupului cu fondaparinux. Vârsta medie a pacienților a fost de 61 ani și aproximativ 40% aveau vârste de cel puțin 65 ani. Aproximativ 40% și 14% din pacienți aveau o insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 până la < 80 ml/min), respectiv moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la < 50 ml/min).

Criteriul final principal de evaluare atribuit a fost o asocieră între deces și infarct miocardic acut recurent (IMA-re) în primele 30 zile de la împărțirea aleatorie a pacienților pe grupe. Incidența decesului/IMA-re până în ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 11,1% în cazul grupului de control, la 9,7% în cazul grupului tratat cu fondaparinux (rata de risc 0,86, Î 95%, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). În sugrupul predefinit comparând fondaparinux cu placebo (de exemplu: pacienți tratați cu medicamente specifice cu acțiune litică non-fibrinice (77,3%), fără reperfuzie (22%), medicamente specifice fibrinolitice (0,3%), ICP primară (0,4%), incidența decesului/IMA-re la ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 14,0% în grupul placebo la 11,3% (rata de risc 0,80, Î 95%, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). În sugrupul predefinit comparând fondaparinux cu HNF (pacienți tratați cu ICP primară (58,5%), medicamente specifice fibrinolitice (13%), medicamente specifice cu acțiune litică non-fibrinice (2,6%), fără reperfuzie (25,9%), efectele fondaparinux și HNF asupra incidenței decesului/IMA-re la ziua 30 nu au fost diferite din punct de vedere statistic: respectiv, 8,3%, comparativ cu 8,7% (rata de risc 0,94, Î 95%, 0,79, 1,11, $p = 0,460$). Totuși, în acest subgrup, în grupul populației supusă trombolizei sau fără reperfuzie (de exemplu: pacienți care nu sunt supuși unei ICP primare), incidența decesului/IMA-re la ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 14,3% în cazul tratamentului cu HNF la 11,5% în cazul tratamentului cu fondaparinux (rata de risc 0,79, Î 95%, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Incidența tuturor cauzelor de mortalitate la ziua 30 a fost, de asemenea, semnificativ redusă de la 8,9% în cazul grupului de control, la 7,8% în cazul grupului tratat cu fondaparinux (rata de risc 0,87, Î 95%,

0,77; 0,98, $p = 0,02$). Diferența de mortalitate a fost semnificativă statistic în subgrupul 1 (comparator placebo), dar nu în subgrupul 2 (comparator HNF). Beneficiul demonstrat în grupul tratat cu fondaparinux în ceea ce privește mortalitatea s-a menținut până la sfârșitul perioadei de urmărire în ziua 180.

În cazul pacienților care au fost revascularizați cu un trombolitic, fondaparinux a redus semnificativ incidența decesului/IMA-re în ziua 30 de la 13,6% în cadrul grupului de control la 10,9% (rata de risc 0,79, ÎI 95%, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). Printre pacienții care nu au fost reperfuzati inițial, incidența decesului/IMA-re în ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 15% în cadrul grupului de control, la 12,1% în cazul grupului tratat cu fondaparinux (rata de risc 0,79, ÎI 95%, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). La pacienții supuși unei ICP primare, incidența decesului/IMA-re la ziua 30 nu a fost diferită statistic între cele 2 grupuri [6,0% în grupul tratat cu fondaparinux, comparativ cu 4,8% în grupul de control; rata de risc 1,26, ÎI 95%, 0,96, 1,66].

Până în ziua 9, 1,1% din pacienții tratați cu fondaparinux și 1,4% din pacienții de control au suferit o hemoragie severă. În cazul pacienților care au fost tratați cu un trombolitic, hemoragia severă a apărut la 1,3% din pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux și la 2,0% din pacienții din grupul de control. În cazul pacienților care nu au fost reperfuzati inițial, incidența hemoragiei severe a fost de 1,2% pentru fondaparinux, comparativ cu 1,5% pentru control. Pentru pacienții care au fost supuși unei ICP primare, incidența hemoragiei severe a fost de 1,0% pentru fondaparinux și de 0,4% pentru control.

La subiecții supuși ICP primare, incidența de formare a trombilor din cauza cateterului de ghidaj a fost de 1,2% la subiecții tratați cu fondaparinux comparativ cu 0% la subiecții de control.

Descoperirile și rezultatele în ceea ce privește eficacitatea asupra hemoragiilor majore au fost constante în toate subgrupele specificate anterior, cum sunt pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, tipul de inhibitori ai agregării plachetare administrați concomitent (acid acetilsalicilic, tienopiridine).

Tratamentul trombozei venoase superficiale acute simptomatice spontane la pacienți fără tromboză venoasă profundă (TVP) concomitentă

Un studiu clinic randomizat, dublu orb (CALISTO) a inclus 3002 pacienți cu tromboză venoasă superficială acută simptomatică spontană izolată la nivelul membrelor inferioare, cu lungime de cel puțin 5 cm, confirmată prin ecografie cu compresie. Pacienții nu au fost incluși în studiu dacă aveau TVP concomitentă sau tromboză venoasă superficială în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală. Pacienții au fost excluși dacă aveau insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), greutate corporală mică (< 50 kg), neoplasm activ, EP simptomatic sau antecedente recente de TVP/EP (< 6 luni) sau tromboză venoasă superficială (< 90 zile), sau tromboză venoasă superficială ca urmare a scleroterapiei sau o complicație a unei linii i.v., sau dacă prezentau risc crescut de sângerare.

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau placebo timp de 45 de zile în plus față de ciorapii elastici, analgezice și/sau medicamente antiinflamatoare (AINS). Perioada de urmărire a continuat până la ziua 77. Populația inclusă în studiu a fost reprezentată de 64% femei, cu o valoare mediană a vârstei de 58 de ani, 4,4% având un clearance al creatininei < 50 ml/min.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității, o asociere între EP simptomatic, TVP simptomatică, extensia trombozei venoase superficiale simptomatice, recurența trombozei venoase superficiale simptomatice, sau deces până la ziua 47, a fost semnificativ redus de la 5,9% la pacienții la care s-a administrat placebo până la 0,9% la pacienții la care s-a administrat fondaparinux 2,5 mg (reducerea riscului relativ: 85,2%, ÎI 95%, 73,7% până la 91,7% [$p < 0,001$]). Incidența fiecărei componente tromboembolice incluse în criteriul final principal a fost, de asemenea, redusă semnificativ la pacienții la care s-a administrat fondaparinux, după cum urmează: EP simptomatic [0 (0%) comparativ cu 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], TVP simptomatică [3 (0,2%) comparativ cu 18 (1,2%); reducerea riscului relativ: 83,4% ($p < 0,001$)], extensia trombozei venoase superficiale simptomatice [4 (0,3%) comparativ cu 51

(3,4%); reducerea riscului relativ: 92,2% ($p < 0,001$), recurența trombozei venoase superficiale simptomatice [5 (0,3%) comparativ cu 24 (1,6%); reducerea riscului relativ: 79,2% ($p < 0,001$)].

Ratele de mortalitate au fost reduse și similare între grupele de tratament, fiind 2 (0,1%) decese în grupul la care s-a administrat fondaparinux comparativ cu 1 (0,1%) deces în grupul la care s-a administrat placebo.

Eficacitatea s-a menținut până la ziua 77 și a fost constantă în cadrul tuturor subgrupurilor predefinite, incluzând pacienți cu vene varicoase și pacienți cu tromboză venoasă superficială localizată sub genunchi.

Sângerările majore în timpul tratamentului au apărut la 1 (0,1%) pacient tratat cu fondaparinux și la 1 (0,1%) pacient la care s-a administrat placebo. Sângerările non-majore semnificative din punct de vedere clinic au apărut la 5 (0,3%) pacienți tratați cu fondaparinux și la 8 (0,5%) pacienți la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max} = 0,34$ mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale C_{\max} se ating la 25 minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării subcutanate o dată pe zi, concentrațiile constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a C_{\max} și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (ore) – 2,8 (18%) și C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice în afară de ATIII, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație pentru prevenția ETV sau pentru tratamentul trombozei venoase superficiale sau a sindromului coronarian acut (SCA).

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților <65 de ani.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă.

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg).

Insuficiență hepatică - În urma administrării subcutanate a unei doze unice de fondaparinux la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), total (adică legat și nelegat) C_{max} și ASC au scăzut cu 22% și respectiv, 39%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Concentrațiile plasmatice scăzute de fondaparinux au fost atribuite legării reduse la ATIII datorită concentrațiilor plasmatice scăzute de ATIII la subiecții cu insuficiență hepatică, conducând la un clearance renal crescut de fondaparinux. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, concentrațiile de fondaparinux nelegat se așteaptă să rămână nemodificate, și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor pe baza parametrilor farmacocinetici.

Proprietățile farmacocinetice ale fondaparinux nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile la animale nu oferă informații suficiente cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere, datorită expunerii limitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric

Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Dacă fondaparinux sodic se adaugă într-o punguță de soluție salină 0,9% perfuzabilă, ideal ar fi să fie administrat imediat, dar poate fi totuși păstrat la temperatura camerei maxim 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer bromobutilic sau clorobutilic.

Arixtra este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute. Sunt două tipuri de seringi:

- seringă cu piston albastru și sistem automat de siguranță.
- seringă cu piston albastru și sistem manual de siguranță.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injecția subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită. Administrarea intravenoasă trebuie efectuată printr-o linie intravenoasă existentă deja, fie direct, fie folosind o pungă de perfuzie cu soluție salină 0,9% cu volum mic (25 sau 50 ml).

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile despre autoadministrare prin injecție subcutanată sunt incluse în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringile preumplute de Arixtra a fost conceput cu un sistem de siguranță pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/001-004

EU/1/02/206/021

EU/1/02/206/022

EU/1/02/206/023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 5 mg/0,4 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 5 mg fondaparinux sodic în 0,4 ml soluție injectabilă.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), la adulți, cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50 , ≤ 100 kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulari orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulate orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.4).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție, datorită faptului că acest grup de pacienți nu a fost studiat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii produsului medicamentos în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- afectare renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat administrării doar pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Experiența în ceea ce privește tratamentul cu fondaparinux la pacienți instabili hemodinamic este limitată și nu există experiență în privința tratamentului cu fondaparinux la pacienții care necesită tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru pe vena cavă.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, ca de exemplu cei cu tulburări de coagulare congenitale sau dobândite (de ex. număr de trombocite < 50.000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți după cum se menționează mai jos.

Ca și alte anticoagulante, fondaparinux trebuie utilizată cu precauție la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale (<3 zile) și doar după realizarea hemostazei chirurgicale.

Medicamentele care cresc riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, agenții fibrinolitici, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). În timpul tratamentului ETV, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă este indispensabilă administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții cărora li se administrează fondaparinux mai degrabă pentru tratamentul decât pentru profilaxia ETV, în cazul intervențiilor chirurgicale nu trebuie utilizată anestezia rahidiană/epidurală.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece, în general, funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte o scădere a eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Incidența sângerării la pacienți cărora li se administrează dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau EP, cu vârste <65 de ani, 65-75 ani și >75 de ani a fost de 3,0 %, 4,5 %, respectiv de 6,5 %. Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,5%, 3,6%, respectiv de 8,3%, în vreme ce incidențele la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 5,5%, 6,6%, respectiv de 7,4%. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

La pacienții cu greutate <50 kg, experiența clinică este limitată. La acești pacienți, fondaparinux trebuie folosit cu prudență, doză zilnică fiind de 5 mg (vezi pct 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Riscul de hemoragie crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Incidența evenimentelor hemoragice la pacienții cu funcție renală normală, cu insuficiență ușoară, moderată și severă, cărora li s-au administrat dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau al EP, a fost de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318), respectiv de 14,5 % (8/55). Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145), respectiv de 11,1% (2/18), iar la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162), respectiv de 10,7% (3/28).

Fondaparinux este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Durata tratamentului nu trebuie să o depășească pe cea evaluată în cursul studiului clinic (în medie 7 zile) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. După o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, poate fi avută în vedere o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, trebuie avută în vedere utilizarea cu precauție a fondaparinux datorită riscului crescut de hemoragie ca urmare a deficitului de factori de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de TIH. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux. Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă, de obicei, reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Alergie la latex

Teaca protectoare a acului de la seringă preumplută conține cauciuc din latex natural uscat, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu fondaparinux, anticoagulantele orale (warfarina) nu au influențat farmacocinetica fondaparinux; la doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă monitorizată a warfarinei (INR).

Inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu influențează timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam și nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu fondaparinux. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fondaparinux asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ale fondaparinux sunt complicațiile hemoragice (diverse localizări incluzând cazuri rare de sângerări intracraniene / intracerebrale și retroperitoneale). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie (vezi pct. 4.4).

Siguranța administrării de fondaparinux a fost evaluată la 2517 pacienți tratați pentru tromboembolism venos și cărora li s-a administrat fondaparinux în medie 7 zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost complicațiile hemoragice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții tratați pentru ETV¹
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	<i>Frecvente:</i> sângerare (gastro-intestinală, hematurie, hematom, epistaxis, hemoptizie, hemoragie utero-vaginală, hemartroză, oculară, purpură, echimoze) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie, trombocitopenie <i>Rare:</i> alte sângerări (hepatică, retroperitoneală, intracraniană/intracerebrală), trombocitemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/anafilactică)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> creșteri ale azotului neproteic (Anp) ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Rare:</i> amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> dureri abdominale
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> anomalii ale funcției hepatice, creșteri ale valorilor enzimelor hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere, edeme <i>Rare:</i> reacție alergică la locul de administrare

(1) EA izolate nu au fost luate în considerare, cu excepția cazului în care au fost semnificative din punct de vedere medical.

(2) Anp reprezintă azotul neproteic, cum este cel din uree, acid uric, aminoacizi etc.

În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de gastrită, constipație, diaree și bilirubinemie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.

Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

La dozele utilizate pentru tratament, fondaparinux nu influențează clinic semnificativ testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TTPa prelungit. La doze mai mari, pot apărea modificări moderate ale TTPa. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă (INR) a warfarinei.

Fondaparinuxul nu determină, de obicei, reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină. Cu toate acestea, au fost raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Studii clinice

Programul clinic cu fondaparinux pentru tratamentul tromboembolismului venos a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP). Peste 4874 de pacienți au participat la studii clinice controlate de fază II și III.

Tratamentul trombozei venoase profunde

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, la pacienți cu diagnostic confirmat de TVP acută simptomatică, fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi, a fost comparată cu enoxaparină sodică 1 mg/kg administrată s.c. de două ori pe zi. Au fost tratați în total 2192 de pacienți ; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 26 de zile (în medie 7 zile). Ambele grupuri de tratament au fost tratate cu antagoniști de vitamină K, a căror administrare a fost de obicei inițiată în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul dintre ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu enoxaparină (frecvențele ETV 3,9%, respectiv 4,1%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,1% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,2 % în cazul enoxaparinei.

Tratamentul embolismului pulmonar

La pacienți cu EP acut simptomatic s-a efectuat un studiu clinic randomizat, deschis. Diagnosticul a fost confirmat prin teste obiective (radiografie pulmonară, angiografie pulmonară sau TC spirală). Au fost excluși pacienții care au necesitat tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru la nivelul venei cave. Este posibil ca pacienții randomizați să fi fost tratați cu heparină nefracționată în timpul fazei de screening, dar pacienții tratați peste 24 ore cu doză terapeutică de anticoagulant sau cu

hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală $\geq 50\text{kg}$, $\leq 100\text{ kg}$) sau 10 mg (greutate corporală $>100\text{ kg}$) administrată s.c. o dată pe zi a fost comparată cu heparina nefracționată administrată în bolus i.v. (5000 UI) urmată de perfuzie i.v. continuă ajustată pentru menținerea unui TTPa de 1,5–2,5 ori mai mare decât valoarea de control. A fost tratat un număr total de 2184 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 22 de zile (în medie 7 zile). Ambelor grupuri de tratament li s-a administrat tratament cu antagoniști de vitamină K, care a fost de obicei inițiat în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei, pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu heparină nefracționată (frecvențele ETV 3,8%, respectiv 5,0%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,3% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,1% în cazul heparinei nefracționate.

Un studiu pilot pentru stabilirea dozei și a farmacocineticii fondaparinux la copiii cu tromboză venoasă profundă

Într-un studiu deschis, fondaparinux a fost administrat la 24 de pacienți copii și adolescenți diagnosticați cu tromboză venoasă la momentul includerii în studiu ($n=10$, vârsta cuprinsă între 1 și ≤ 5 ani, greutate cuprinsă între 8 și 20 kg; $n=7$, vârsta cuprinsă între 6 și ≤ 12 ani, greutate cuprinsă între 17 și 47 kg și $n=7$, vârsta cuprinsă între 13 și ≤ 18 ani, greutate cuprinsă între 47 și 130 kg). Majoritatea pacienților a fost hispanică (67%) și 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Fondaparinux a fost administrat subcutanat, în doză unică zilnică, doza inițială fiind de 0,1 mg/kg, ajustată pentru a obține după 4 ore concentrații plasmatice maxime de fondaparinux sodic de 0,5 – 1 mg/l. Durata medie a tratamentului în acest studiu a fost de 3,5 zile. Majoritatea pacienților (88%) a obținut concentrațiile țintă de fondaparinux la 4 ore după administrarea primei doze de fondaparinux. În timpul studiului, la 2 pacienți au fost raportate hemoragii. Unul dintre pacienți a prezentat encefalopatie hipertensivă însoțită de hemoragie intracraniană în a 5-a zi a tratamentului, ceea ce a condus la întreruperea administrării fondaparinux. La un alt pacient a fost raportată hemoragie gastrointestinală minoră în a 5-a zi a tratamentului, ceea ce a condus la întreruperea temporară a administrării fondaparinux. În urma acestui studiu necontrolat nu poate fi trasă nicio concluzie cu privire la eficacitatea clinică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fondaparinux sodic derivă din concentrațiile plasmatice de fondaparinux cuantificate prin intermediul activității anti factor Xa. Doar fondaparinux poate fi utilizat pentru calibrarea testelor anti-Xa (standardele internaționale pentru heparină sau HGMM nu sunt adecvate pentru această utilizare). Prin urmare, concentrația de fondaparinux este exprimată în miligrame (mg).

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max} = 0,34\text{ mg/l}$) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale C_{\max} se ating la 25 de minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile plasmatice constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a C_{\max} și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (ore) – 2,8 (18%) și C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

La pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală <50 kg), 7,5 mg (greutate corporală 50-100 kg inclusiv) și 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrat o dată pe zi, pentru tratamentul TVP și EP, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală au realizat expuneri similare la toate categoriile de greutate corporală. Valorile medii estimate (CV%) ale parametrilor farmacocinetici la echilibru ale fondaparinuxului la pacienții cu ETV care au primit dozele recomandate de fondaparinux o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{\max} (h) – 2,4 (8%) și C_{\min} (mg/l) -0,52 (45 %). Percentilele 5 și 95 asociate sunt 0,97 și, respectiv, 1,92 pentru C_{\max} (mg/l), și 0,24 și, respectiv, 0,95 pentru C_{\min} (mg/l).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatică, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatică în afară de antitrombină, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 de ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți - Sunt disponibile date limitate la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților < 65 de ani. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min) care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg).

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Insuficiență hepatică - În urma administrării subcutanate a unei doze unice de fondaparinux la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), total (adică legat și nelegat) C_{max} și ASC au scăzut cu 22% și respectiv, 39%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Concentrațiile plasmatice scăzute de fondaparinux au fost atribuite legării reduse la ATIII datorită concentrațiilor plasmatice scăzute de ATIII la subiecții cu insuficiență hepatică, conducând la un clearance renal crescut de fondaparinux. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, concentrațiile de fondaparinux nelegat se așteaptă să rămână nemodificate, și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor pe baza parametrilor farmacocinetici.

Proprietățile farmacocinetice ale fondaparinux nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate și de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un risc special, dar nu au furnizat informații adecvate în ceea ce privește limitele de siguranță, datorită expunerii limitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer clorobutilic.

Arixtra 5 mg/0,4 ml este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute. Sunt două tipuri de seringi:

- seringă cu piston portocaliu și sistem automat de siguranță.

- seringă cu piston portocaliu și sistem manual de siguranță.
- Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injecția subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringile preumplute de Arixtra a fost conceput cu un sistem de siguranță pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/009-011, 018
EU/1/02/206/027
EU/1/02/206/028
EU/1/02/206/033

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 7,5 mg fondaparinux sodic în 0,6 ml soluție injectabilă.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă, seringi preumplute.

Soluția este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), la adulți, cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50 , ≤ 100 kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulari orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulate orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.4).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție, datorită faptului că acest grup de pacienți nu a fost studiat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii produsului medicamentos în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- afectare renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat administrării doar pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Experiența în ceea ce privește tratamentul cu fondaparinux la pacienți instabili hemodinamic este limitată și nu există experiență în privința tratamentului cu fondaparinux la pacienții care necesită tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru pe vena cavă.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, ca de exemplu cei cu tulburări de coagulare congenitale sau dobândite (de ex. număr de trombocite < 50.000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți după cum se menționează mai jos.

Ca și alte anticoagulante, fondaparinux trebuie utilizată cu precauție la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale (<3 zile) și doar după realizarea hemostazei chirurgicale.

Medicamentele care cresc riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, agenții fibrinolitici, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). În timpul tratamentului ETV, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă este indispensabilă administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții cărora li se administrează fondaparinux mai degrabă pentru tratamentul decât pentru profilaxia ETV, în cazul intervențiilor chirurgicale nu trebuie utilizată anestezia rahidiană/epidurală.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece, în general, funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte o scădere a eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Incidența sângerării la pacienți cărora li se administrează dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau EP, cu vârste <65 de ani, 65-75 ani și >75 de ani a fost de 3,0 %, 4,5 %, respectiv de 6,5 %. Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,5%, 3,6%, respectiv de 8,3%, în vreme ce incidențele la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 5,5%, 6,6%, respectiv de 7,4%. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

La pacienții cu greutate <50 kg, experiența clinică este limitată. La acești pacienți, fondaparinux trebuie folosit cu prudență, doză zilnică fiind de 5 mg (vezi pct 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Riscul de hemoragie crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Incidența evenimentelor hemoragice la pacienții cu funcție renală normală, cu insuficiență ușoară, moderată și severă, cărora li s-au administrat dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau al EP, a fost de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318), respectiv de 14,5 % (8/55). Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145), respectiv de 11,1% (2/18), iar la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162), respectiv de 10,7% (3/28).

Fondaparinux este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Durata tratamentului nu trebuie să o depășească pe cea evaluată în cursul studiului clinic (în medie 7 zile) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. După o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, poate fi avută în vedere o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, trebuie avută în vedere utilizarea cu precauție a fondaparinux datorită riscului crescut de hemoragie ca urmare a deficitului de factori de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de TIH. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux. Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă, de obicei, reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Alergie la latex

Teaca protectoare a acului de la seringă preumplută conține cauciuc din latex natural uscat, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu fondaparinux, anticoagulatele orale (warfarina) nu au influențat farmacocinetica fondaparinux; la doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă monitorizată a warfarinei (INR).

Inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu influențează timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam și nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu fondaparinux. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fondaparinux asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ale fondaparinux sunt complicațiile hemoragice (diverse localizări incluzând cazuri rare de sângerări intracraniene / intracerebrale și retroperitoneale). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie (vezi pct. 4.4).

Siguranța administrării de fondaparinux a fost evaluată la 2517 pacienți tratați pentru tromboembolism venos și cărora li s-a administrat fondaparinux în medie 7 zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost complicațiile hemoragice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții tratați pentru ETV¹
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	<i>Frecvente:</i> sângerare (gastro-intestinală, hematurie, hematom, epistaxis, hemoptizie, hemoragie utero-vaginală, hemartroză, oculară, purpură, echimoze) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie, trombocitopenie <i>Rare:</i> alte sângerări (hepatică, retroperitoneală, intracraniană/intracerebrală), trombocitemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/anafilactică)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> creșteri ale azotului neproteic (Anp) ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Rare:</i> amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> dureri abdominale
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> anomalii ale funcției hepatice, creșteri ale valorilor enzimelor hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere, edeme <i>Rare:</i> reacție alergică la locul de administrare

(1) EA izolate nu au fost luate în considerare, cu excepția cazului în care au fost semnificative din punct de vedere medical.

(2) Anp reprezintă azotul neproteic, cum este cel din uree, acid uric, aminoacizi etc.

În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de gastrită, constipație, diaree și bilirubinemie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.

Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

La dozele utilizate pentru tratament, fondaparinux nu influențează clinic semnificativ testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică. La doze mai mari, pot apărea modificări moderate ale TTPa. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TTPa prelungit. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă (INR) a warfarinei.

Fondaparinuxul nu determină, de obicei, reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH). Cu toate acestea, au fost raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Studii clinice

Programul clinic cu fondaparinux pentru tratamentul tromboembolismului venos a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP). Peste 4874 de pacienți au participat la studii clinice controlate de fază II și III.

Tratamentul trombozei venoase profunde

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, la pacienți cu diagnostic confirmat de TVP acută simptomatică, fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală \geq 50 kg, \leq 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi, a fost comparată cu enoxaparină sodică 1 mg/kg administrată s.c. de două ori pe zi. Au fost tratați în total 2192 de pacienți ; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 26 de zile (în medie 7 zile). Ambele grupuri de tratament au fost tratate cu antagoniști de vitamină K, a căror administrare a fost de obicei inițiată în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul dintre ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu enoxaparină (frecvențele ETV 3,9%, respectiv 4,1%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,1% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,2 % în cazul enoxaparinei.

Tratamentul embolismului pulmonar

La pacienți cu EP acut simptomatic s-a efectuat un studiu clinic randomizat, deschis. Diagnosticul a fost confirmat prin teste obiective (radiografie pulmonară, angiografie pulmonară sau TC spirală). Au fost excluși pacienții care au necesitat tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru la nivelul venei cave. Este posibil ca pacienții randomizați să fi fost tratați cu heparină nefracționată în timpul

fazei de screening, dar pacienții tratați peste 24 ore cu doză terapeutică de anticoagulant sau cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală $\geq 50\text{kg}$, $\leq 100\text{ kg}$) sau 10 mg (greutate corporală $>100\text{ kg}$) administrată s.c. o dată pe zi a fost comparată cu heparina nefracționată administrată în bolus i.v. (5000 UI) urmată de perfuzie i.v. continuă ajustată pentru menținerea unui TTPa de 1,5–2,5 ori mai mare decât valoarea de control. A fost tratat un număr total de 2184 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 22 de zile (în medie 7 zile). Ambelor grupuri de tratament li s-a administrat tratament cu antagoniști de vitamină K, care a fost de obicei inițiat în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei, pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu heparină nefracționată (frecvențele ETV 3,8%, respectiv 5,0%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,3% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,1% în cazul heparinei nefracționate.

Un studiu pilot pentru stabilirea dozei și a farmacocineticii fondaparinux la copiii cu tromboză venoasă profundă

Într-un studiu deschis, fondaparinux a fost administrat la 24 de pacienți copii și adolescenți diagnosticați cu tromboză venoasă la momentul includerii în studiu ($n=10$, vârsta cuprinsă între 1 și ≤ 5 ani, greutate cuprinsă între 8 și 20 kg; $n=7$, vârsta cuprinsă între 6 și ≤ 12 ani, greutate cuprinsă între 17 și 47 kg și $n=7$, vârsta cuprinsă între 13 și ≤ 18 ani, greutate cuprinsă între 47 și 130 kg). Majoritatea pacienților a fost hispanică (67%) și 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Fondaparinux a fost administrat subcutanat, în doză unică zilnică, doza inițială fiind de 0,1 mg/kg, ajustată pentru a obține după 4 ore concentrații plasmatice maxime de fondaparinux sodic de 0,5 – 1 mg/l. Durata medie a tratamentului în acest studiu a fost de 3,5 zile. Majoritatea pacienților (88%) a obținut concentrațiile țintă de fondaparinux la 4 ore după administrarea primei doze de fondaparinux. În timpul studiului, la 2 pacienți au fost raportate hemoragii. Unul dintre pacienți a prezentat encefalopatie hipertensivă însoțită de hemoragie intracraniană în a 5-a zi a tratamentului, ceea ce a condus la întreruperea administrării fondaparinux. La un alt pacient a fost raportată hemoragie gastrointestinală minoră în a 5-a zi a tratamentului, ceea ce a condus la întreruperea temporară a administrării fondaparinux. În urma acestui studiu necontrolat nu poate fi trasă nicio concluzie cu privire la eficacitatea clinică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fondaparinux sodic derivă din concentrațiile plasmatice de fondaparinux cuantificate prin intermediul activității anti factor Xa. Doar fondaparinux poate fi utilizat pentru calibrarea testelor anti-Xa (standardele internaționale pentru heparină sau HGMM nu sunt adecvate pentru această utilizare). Prin urmare, concentrația de fondaparinux este exprimată în miligrame (mg).

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max} = 0,34\text{ mg/l}$) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale C_{\max} se ating la 25 de minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile plasmatice constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a C_{\max} și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (ore) – 2,8 (18%) și C_{\min} (mg/l)

– 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

La pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală <50 kg), 7,5 mg (greutate corporală 50-100 kg inclusiv) și 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrat o dată pe zi, pentru tratamentul TVP și EP, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală au realizat expuneri similare la toate categoriile de greutate corporală. Valorile medii estimate (CV%) ale parametrilor farmacocinetici la echilibru ale fondaparinuxului la pacienții cu ETV care au primit dozele recomandate de fondaparinux o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{\max} (h) – 2,4 (8%) și C_{\min} (mg/l) -0,52 (45 %). Percentilele 5 și 95 asociate sunt 0,97 și, respectiv, 1,92 pentru C_{\max} (mg/l), și 0,24 și, respectiv, 0,95 pentru C_{\min} (mg/l).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatică, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatică în afară de antitrombină, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 de ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți - Sunt disponibile date limitate la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților < 65 de ani. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min) care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg).

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Insuficiență hepatică - În urma administrării subcutanate a unei doze unice de fondaparinux la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), total (adică legat și nelegat) C_{max} și ASC au scăzut cu 22% și respectiv, 39%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Concentrațiile plasmatice scăzute de fondaparinux au fost atribuite legării reduse la ATIII datorită concentrațiilor plasmatice scăzute de ATIII la subiecții cu insuficiență hepatică, conducând la un clearance renal crescut de fondaparinux. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, concentrațiile de fondaparinux nelegat se așteaptă să rămână nemodificate, și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor pe baza parametrilor farmacocinetici.

Proprietățile farmacocinetice ale fondaparinux nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate și de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un risc special, dar nu au furnizat informații adecvate în ceea ce privește limitele de siguranță, datorită expunerii limitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer clorobutilic.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute. Sunt două tipuri de seringi:

- seringă cu piston de culoare purpurie și sistem automat de siguranță.
- seringă cu piston de culoare purpurie și sistem manual de siguranță.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injecția subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringile preumplute de Arixtra a fost conceput cu un sistem de siguranță pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/012-014, 019
EU/1/02/206/029
EU/1/02/206/030
EU/1/02/206/034

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 10 mg/0,8 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 10 mg fondaparinux sodic în 0,8 ml soluție injectabilă.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), la adulți, cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50 , ≤ 100 kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulari orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulante orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.4).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție, datorită faptului că acest grup de pacienți nu a fost studiat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii produsului medicamentos în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- afectare renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat administrării doar pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Experiența în ceea ce privește tratamentul cu fondaparinux la pacienți instabili hemodinamic este limitată și nu există experiență în privința tratamentului cu fondaparinux la pacienții care necesită tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru pe vena cavă.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, ca de exemplu cei cu tulburări de coagulare congenitale sau dobândite (de ex. număr de trombocite < 50000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți după cum se menționează mai jos.

Ca și alte anticoagulante, fondaparinux trebuie utilizată cu precauție la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale (<3 zile) și doar după realizarea hemostazei chirurgicale.

Medicamentele care cresc riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, agenții fibrinolitici, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). În timpul tratamentului ETV, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă este indispensabilă administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții cărora li se administrează fondaparinux mai degrabă pentru tratamentul decât pentru profilaxia ETV, în cazul intervențiilor chirurgicale nu trebuie utilizată anestezia rahidiană/epidurală.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece, în general, funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte o scădere a eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Incidența sângerării la pacienți cărora li se administrează dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau EP, cu vârste <65 de ani, 65-75 ani și >75 de ani a fost de 3,0 %, 4,5 %, respectiv de 6,5 %. Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,5%, 3,6%, respectiv de 8,3%, în vreme ce incidențele la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 5,5%, 6,6%, respectiv de 7,4%. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

La pacienții cu greutate <50 kg, experiența clinică este limitată. La acești pacienți, fondaparinux trebuie folosit cu prudență, doză zilnică fiind de 5 mg (vezi pct 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Riscul de hemoragie crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Incidența evenimentelor hemoragice la pacienții cu funcție renală normală, cu insuficiență ușoară, moderată și severă, cărora li s-au administrat dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau al EP, a fost de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318), respectiv de 14,5 % (8/55). Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145), respectiv de 11,1% (2/18), iar la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162), respectiv de 10,7% (3/28).

Fondaparinux este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Durata tratamentului nu trebuie să o depășească pe cea evaluată în cursul studiului clinic (în medie 7 zile) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. După o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, poate fi avută în vedere o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, trebuie avută în vedere utilizarea cu precauție a fondaparinux datorită riscului crescut de hemoragie ca urmare a deficitului de factori de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de TIH. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux. Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă, de obicei, reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Alergie la latex

Teaca protectoare a acului de la seringă preumplută conține cauciuc din latex natural uscat, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu fondaparinux, anticoagulantele orale (warfarina) nu au influențat farmacocinetica fondaparinux; la doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă monitorizată a warfarinei (INR).

Inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu influențează timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam, și nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu fondaparinux. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fondaparinux asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse grave ale fondaparinux sunt complicațiile hemoragice (diverse localizări incluzând cazuri rare de sângerări intracraniene / intracerebrale și retroperitoneale). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie (vezi pct. 4.4).

Siguranța administrării de fondaparinux a fost evaluată la 2517 pacienți tratați pentru tromboembolism venos și cărora li s-a administrat fondaparinux în medie 7 zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost complicațiile hemoragice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții tratați pentru ETV¹
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	<i>Frecvente:</i> sângerare (gastro-intestinală, hematurie, hematom, epistaxis, hemoptizie, hemoragie utero-vaginală, hemartroză, oculară, purpură, echimoze) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie, trombocitopenie <i>Rare:</i> alte sângerări (hepatică, retroperitoneală, intracraniană/intracerebrală), trombocitemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică (incluzând raportări foarte rare de angioedem, reacție anafilactoidă/anafilactică)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> creșteri ale azotului neproteic (Anp) ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Rare:</i> amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> dureri abdominale
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> anomalii ale funcției hepatice, creșteri ale valorilor enzimelor hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere, edeme <i>Rare:</i> reacție alergică la locul de administrare

(1) EA izolate nu au fost luate în considerare, cu excepția cazului în care au fost semnificative din punct de vedere medical.

(2) Anp reprezintă azotul neproteic, cum este cel din uree, acid uric, aminoacizi etc.

În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de gastrită, constipație, diaree și bilirubinemie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.

Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

La dozele utilizate pentru tratament, fondaparinux nu influențează clinic semnificativ testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică. La doze mai mari, pot apărea modificări moderate ale TTPa. Totuși, au fost primite raportări spontane rare de TTPa prelungit. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă (INR) a warfarinei.

Fondaparinuxul nu determină, de obicei, reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH). Cu toate acestea, au fost raportări spontane rare de TIH la pacienții tratați cu fondaparinux.

Studii clinice

Programul clinic cu fondaparinux pentru tratamentul tromboembolismului venos a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP). Peste 4874 de pacienți au participat la studii clinice controlate de fază II și III.

Tratamentul trombozei venoase profunde

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, la pacienți cu diagnostic confirmat de TVP acută simptomatică, fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi, a fost comparată cu enoxaparină sodică 1 mg/kg administrată s.c. de două ori pe zi. Au fost tratați în total 2192 de pacienți ; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 26 de zile (în medie 7 zile). Ambele grupuri de tratament au fost tratate cu antagoniști de vitamină K, a căror administrare a fost de obicei inițiată în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul dintre ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu enoxaparină (frecvențele ETV 3,9%, respectiv 4,1%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,1% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,2 % în cazul enoxaparinei.

Tratamentul embolismului pulmonar

La pacienți cu EP acut simptomatic s-a efectuat un studiu clinic randomizat, deschis. Diagnosticul a fost confirmat prin teste obiective (radiografie pulmonară, angiografie pulmonară sau TC spirală). Au fost excluși pacienții care au necesitat tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru la nivelul venei cave. Este posibil ca pacienții randomizați să fi fost tratați cu heparină nefracționată în timpul

fazei de screening, dar pacienții tratați peste 24 ore cu doză terapeutică de anticoagulant sau cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi a fost comparată cu heparina nefracționată administrată în bolus i.v. (5000 UI) urmată de perfuzie i.v. continuă ajustată pentru menținerea unui TTPa de 1,5–2,5 ori mai mare decât valoarea de control. A fost tratat un număr total de 2184 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 22 de zile (în medie 7 zile). Ambelor grupuri de tratament li s-a administrat tratament cu antagoniști de vitamină K, care a fost de obicei inițiat în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei, pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu heparină nefracționată (frecvențele ETV 3,8%, respectiv 5,0%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,3% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,1 % în cazul heparinei nefracționate.

Un studiu pilot pentru stabilirea dozei și a farmacocineticii fondaparinux la copiii cu tromboză venoasă profundă

Într-un studiu deschis, fondaparinux a fost administrat la 24 de pacienți copii și adolescenți diagnosticați cu tromboză venoasă la momentul includerii în studiu (n=10, vârsta cuprinsă între 1 și ≤ 5 ani, greutate cuprinsă între 8 și 20 kg; n=7, vârsta cuprinsă între 6 și ≤ 12 ani, greutate cuprinsă între 17 și 47 kg și n=7, vârsta cuprinsă între 13 și ≤ 18 ani, greutate cuprinsă între 47 și 130 kg). Majoritatea pacienților a fost hispanică (67%) și 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Fondaparinux a fost administrat subcutanat, în doză unică zilnică, doza inițială fiind de 0,1 mg/kg, ajustată pentru a obține după 4 ore concentrații plasmatice maxime de fondaparinux sodic de 0,5 – 1 mg/l. Durata medie a tratamentului în acest studiu a fost de 3,5 zile. Majoritatea pacienților (88%) a obținut concentrațiile țintă de fondaparinux la 4 ore după administrarea primei doze de fondaparinux. În timpul studiului, la 2 pacienți au fost raportate hemoragii. Unul dintre pacienți a prezentat encefalopatie hipertensivă însoțită de hemoragie intracraniană în a 5-a zi a tratamentului, ceea ce a condus la întreruperea administrării fondaparinux. La un alt pacient a fost raportată hemoragie gastrointestinală minoră în a 5-a zi a tratamentului, ceea ce a condus la întreruperea temporară a administrării fondaparinux. În urma acestui studiu necontrolat nu poate fi trasă nicio concluzie cu privire la eficacitatea clinică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fondaparinux sodic derivă din concentrațiile plasmatice de fondaparinux cuantificate prin intermediul activității anti factor Xa. Doar fondaparinux poate fi utilizat pentru calibrarea testelor anti-Xa (standardele internaționale pentru heparină sau HGMM nu sunt adecvate pentru această utilizare). Prin urmare, concentrația de fondaparinux este exprimată în miligrame (mg).

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max} = 0,34$ mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale C_{\max} se ating la 25 de minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile plasmatice constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a C_{\max} și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (ore) – 2,8 (18%) și C_{\min} (mg/l)

– 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

La pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală <50 kg), 7,5 mg (greutate corporală 50-100 kg inclusiv) și 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrat o dată pe zi, pentru tratamentul TVP și EP, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală au realizat expuneri similare la toate categoriile de greutate corporală. Valorile medii estimate (CV%) ale parametrilor farmacocinetici la echilibru ale fondaparinuxului la pacienții cu ETV care au primit dozele recomandate de fondaparinux o dată pe zi sunt: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{\max} (h) – 2,4 (8%) și C_{\min} (mg/l) -0,52 (45 %). Percentilele 5 și 95 asociate sunt 0,97 și, respectiv, 1,92 pentru C_{\max} (mg/l), și 0,24 și, respectiv, 0,95 pentru C_{\min} (mg/l).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatică, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatică în afară de antitrombină, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 de ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți - Sunt disponibile date limitate la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților < 65 de ani. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min) care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg).

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Insuficiență hepatică - În urma administrării subcutanate a unei doze unice de fondaparinux la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasal B), total (adică, legat și nelegat) C_{max} și ASC au scăzut cu 22% și respectiv, 39%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Concentrațiile plasmatice scăzute de fondaparinux au fost atribuite legării reduse la ATIII datorită concentrațiilor plasmatice scăzute de ATIII la subiecții cu insuficiență hepatică, conducând la un clearance renal crescut de fondaparinux. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, concentrațiile de fondaparinux nelegat se așteaptă să rămână nemodificate, și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor pe baza parametrilor farmacocinetici.

Proprietățile farmacocinetice ale fondaparinux nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate și de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un risc special, dar nu au furnizat informații adecvate în ceea ce privește limitele de siguranță, datorită expunerii limitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer clorobutilic.

Arixtra 10 mg/0,8 ml este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute. Sunt două tipuri de seringi:

- seringă cu piston de culoare violet și sistem automat de siguranță.
- seringă cu piston de culoare violet și sistem manual de siguranță

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injecția subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringile preumplute de Arixtra a fost conceput cu un sistem de siguranță pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/015-017, 020

EU/1/02/206/031

EU/1/02/206/032

EU/1/02/206/035

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
F-76960 Notre Dame de Bondeville
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web European privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,3 ml) conține 1,5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Teaca protectoare a acului seringii conține latex. Acesta poate provoca reacții alergice severe.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/005- 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/006- 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/007- 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/008- 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

EU/1/02/206/024 – 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/025 – 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/026 – 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

arixtra 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,5 ml) conține 2,5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Teaca protectoare a acului seringii conține latex. Acesta poate provoca reacții alergice severe.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/001- 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/002- 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/003- 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/004- 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

EU/1/02/206/021 – 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/022 – 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/023 – 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

arixtra 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c./i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 5 mg/0,4 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,4 ml) conține 5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Greutate corporală mai mică de 50 kg

Teaca protectoare a acului seringii conține latex. Acesta poate provoca reacții alergice severe.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/009- 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/010- 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/011- 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/018- 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

EU/1/02/206/027 – 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/028 – 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/033 – 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

arixtra 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arixtra 5 mg/0,4 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,6 ml) conține 7,5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Greutate corporală cuprinsă între 50-100 kg

Teaca protectoare a acului seringii conține latex. Acesta poate provoca reacții alergice severe.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/012- 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/013- 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/014- 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/019- 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

EU/1/02/206/029 – 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/030 – 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/034 – 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

arixtra 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arixtra 10 mg/0,8 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,8 ml) conține 10 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Greutate corporală peste 100 kg

Teaca protectoare a acului seringii conține latex. Acesta poate provoca reacții alergice severe.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/206/015- 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/016- 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/017- 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
EU/1/02/206/020- 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

EU/1/02/206/031 – 2 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/032 – 10 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță
EU/1/02/206/035 – 20 seringi preumplute cu sistem manual de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

arixtra 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Arixtra 10 mg/0,8 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluție injectabilă fondaparinux sodic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. **Ce este Arixtra și pentru ce se utilizează**
2. **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Arixtra**
3. **Cum să utilizați Arixtra**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Arixtra**
6. **Conținutul ambalajului și alte informații**

1. Ce este Arixtra și pentru ce se utilizează

Arixtra este un medicament care ajută la prevenirea formării de cheaguri în vasele de sânge (un medicament antitrombotic).

Arixtra conține o substanță de sinteză numită fondaparinux sodic. Acesta inhibă activitatea factorului de coagulare Xa ("zece-A") din sânge și astfel previne formarea de cheaguri nedorite (*tromboză*) în vasele de sânge.

Arixtra se folosește pentru:

- prevenirea formării de cheaguri de sânge în vasele de la nivelul membrelor inferioare sau plămânilor după intervenții chirurgicale ortopedice (cum sunt intervențiile chirurgicale la genunchi sau la șold) sau intervenții chirurgicale abdominale
- prevenirea formării de cheaguri de sânge pe parcursul și imediat după o perioadă de imobilizare datorită unor boli acute
- tratamentul cheagurilor de sânge de la nivelul vaselor de sânge situate în apropiere de suprafața pielii de la nivelul membrelor inferioare (*tromboză venoasă superficială*).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Arixtra

Nu utilizați Arixtra:

- **dacă sunteți alergic** la fondaparinux sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- **dacă sângerați abundent**
- **dacă aveți o infecție bacteriană a inimii**
- **dacă aveți o boală de rinichi foarte severă**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă este valabilă, **nu** trebuie să utilizați Arixtra.

Aveți grijă deosebită când utilizați Arixtra:

Înainte să utilizați Arixtra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut anterior complicații în cursul tratamentului cu heparină sau medicamente de tipul heparinei, cauzând o scădere a numărului de plachete sanguine (trombocitopenie indusă de heparină)**
- **dacă aveți risc de sângerare necontrolată (hemoragie), incluzând:**
 - **ulcer gastric**
 - **tulburări de coagulare**
 - **hemoragie recentă la nivelul creierului (hemoragie intracraniană)**
 - **intervenție recentă la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochilor**
- **dacă aveți o boală hepatică severă**
- **dacă aveți o boală de rinichi**
- **dacă aveți peste 75 de ani**
- **dacă aveți greutate sub 50 kg.**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Arixtra nu a fost testat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani.

Arixtra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele pe care le-ați cumpărat fără o prescripție medicală. Alte câteva medicamente pot afecta modul în care acționează Arixtra sau pot fi afectate de Arixtra.

Sarcina și alăptarea

Arixtra nu trebuie prescrisă femeilor gravide decât dacă este absolut necesar. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Arixtra. Dacă sunteți **gravidă** sau **alăptați**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Arixtra conține sodiu

Acest medicament conține cel mult 23 mg sodiu în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Seringa de Arixtra conține latex

Teaca protectoare a acului seringii conține latex care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă sunteți alergic la latex înainte de a utiliza Arixtra.

3. Cum să utilizați Arixtra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi, injectată la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Dacă suferiți de o boală de rinichi, doza poate fi redusă la 1,5 mg o dată pe zi.

Cum se administrează Arixtra

- Arixtra se administrează prin injecție sub piele (*subcutanată*) într-un pli de piele din regiunea inferioară a abdomenului. Seringile sunt preumplute cu doza exactă de care aveți nevoie. Există seringi diferite pentru dozele de 2,5 mg și 1,5 mg. **Pentru instrucțiunile pas cu pas, vă rugăm să citiți paginile următoare.**

- **Nu** injectați Arixtra în mușchi.

Cât timp trebuie luat Arixtra

Tratamentul cu Arixtra trebuie continuat cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră, deoarece Arixtra previne apariția unor afecțiuni grave.

Dacă injectați prea mult din Arixtra

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru a vă sfătui, deoarece există un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să utilizați Arixtra

- **Luați doza imediat ce vă amintiți. Nu vă injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**
- **Dacă nu sunteți sigur ce să faceți**, întrebați medicul sau farmacistul.

Nu încetați să utilizați Arixtra fără sfatul medicului

Dacă întrerupeți tratamentul înainte ca medicul să vă recomande acest lucru, veți avea un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul venelor membrelor inferioare sau plămâni. **Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist înainte de întreruperea tratamentului.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Semne la care trebuie să fiți atent

Reacții alergice severe (anafilaxie): acestea sunt foarte rare la persoanele care utilizează Arixtra (până la 1 din 10000). Semnele includ:

- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*) cauzând dificultăți la înghițire sau la respirație
- colaps

➔ **Adresați-vă imediat medicului** dacă manifestați aceste simptome. **Întrerupeți administrarea Arixtra.**

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 100 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- **sângerări** (de exemplu: la locul operației, la nivelul unui ulcer gastric preexistent, sângerări nazale sau ale gingiilor)
- **anemie** (o scădere a numărului de globule roșii).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- vânățai sau umflături (*edeme*)
- senzație de rău sau stare de rău (*greață sau vărsături*)
- durere toracică
- dificultăți respiratorii
- erupție trecătoare pe piele sau prurit
- scurgeri la nivelul plăgii operatorii
- febră
- scăderea sau creșterea numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea valorii unor substanțe (*enzime*) produse de către ficat.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- reacții alergice (incluzând mâncărime, edem, erupție trecătoare pe piele)
- sângerări interne la nivelul creierului sau abdomenului
- anxietatea sau confuzia
- cefaleea
- leșinul sau amețeala, tensiunea arterială mică
- somnolența sau oboseala
- înroșirea feței
- tuse
- dureri la nivelul piciorului sau dureri de stomac
- diaree sau constipație
- indigestie
- infecții ale rănilor
- creșteri ale valorilor bilirubinei (o substanță produsă de către ficat) din sânge
- reduceri ale valorilor potasiului din sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumărate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Arixtra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela
- Nu este necesară păstrarea Arixtra la frigider.

Nu utilizați acest medicament:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este decolorată
- dacă observați că seringă este deteriorată
- dacă ați deschis o seringă și nu o folosiți imediat.

Aruncarea seringilor

Nu aruncați niciun medicament sau seringă pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Acestea vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Arixtra

- Substanța activă este fondaparinux sodic 1,5 mg în 0,3 ml soluție injectabilă
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului (vezi punctul 2).

Arixtra nu conține nici o componentă animală.

Cum arată Arixtra și conținutul ambalajului

Arixtra este o soluție injectabilă limpede și incoloră. Este ambalată într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem de siguranță pentru prevenirea leziunilor prin înțepare cu acul după folosire. Este disponibilă în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irlanda

Fabricantul:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Franța.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél.: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Tipuri de seringi prevăzute cu sisteme de siguranță

Pentru Arixtra sunt două tipuri de seringi prevăzute cu sisteme de siguranță destinate prevenirii leziunilor prin înțepare cu acul după injectare. Un tip de seringă are un sistem **automat** de protecție și celălalt tip are un sistem **manual** de protecție.

Componentele seringii:

- ① Teaca protectoare a acului
- ② Piston
- ③ Dispozitiv de apucare
- ④ Manșon de siguranță

Figura 1. Seringă cu sistem **automat** de protecție



Seringă cu sistem **manual** de protecție

Figura 2. Seringă cu sistem **manual** de protecție

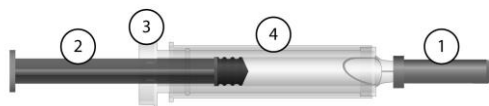
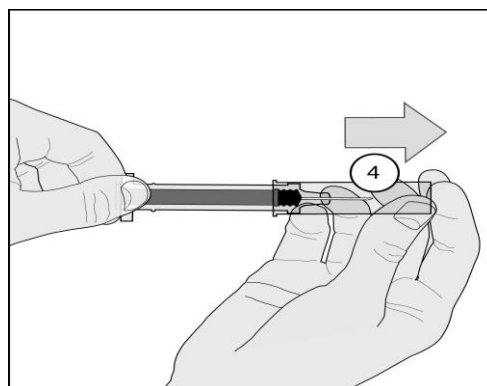


Figura 3. Seringă cu sistem **manual** de protecție cu manșonul de siguranță tras peste ac **DUPĂ FOLOSIRE**



INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS PENTRU UTILIZAREA ARIXTRA

Instrucțiuni pentru utilizare

Aceste instrucțiuni sunt pentru ambele tipuri de seringi (cu sistem automat și manual de protecție). Unde instrucțiunile de utilizare ale seringii sunt diferite este menționat clar.

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscați-vă cu prosopul.

2. Scoateți seringă din cutie și verificați că:

- data de expirare nu a fost depășită
- soluția este limpede și incoloră și nu conține particule
- seringă nu a fost deschisă sau deteriorată

3. Așezați-vă confortabil în șezut sau în poziție culcată.

Alegeți un loc la nivelul regiunii inferioare a abdomenului (burtă), la distanță de cel puțin 5 centimetri de ombilic (figura A).

La fiecare injectare, **alternati partea dreaptă cu cea stângă** a regiunii abdominale inferioare. Aceasta va ajuta la reducerea disconfortului la locul de injectare.

Dacă injectarea în regiunea abdominală inferioară nu este posibilă, întrebați-i pe medicul sau pe asistenta dumneavoastră pentru instrucțiuni.

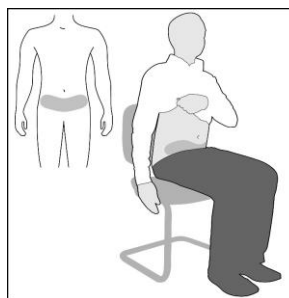


Figura A

4. Curățați locul injectării cu un tampon de vată cu alcool medicinal.

5. Îndepărtați teaca protectoare a acului, mai întâi răsucind-o (figura B1) și apoi trăgând-o în același ax cu corpul seringii (figura B2).

Aruncați capacul acului.

Notă importantă

- **Nu atingeți acul** și evitați ca acesta să se atingă de orice suprafață înainte de injectare
- **Prezența unei bule mici de aer în seringă este normală.** Nu încercați să îndepărtați această bulă de aer înainte de efectuarea injectării, pentru a fi sigur că nu irosiți nici o picătură din medicament.

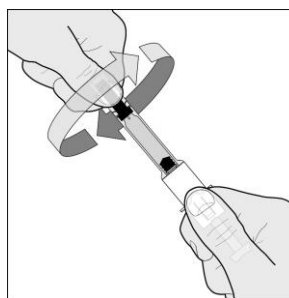


Figura B1

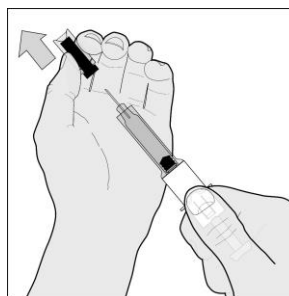


Figura B2

6. Apucați cu blândețe pielea care a fost curățată, în așa fel încât să facă un pli. Mențineți pliul între police și index pe toată durata injectării (figura C).

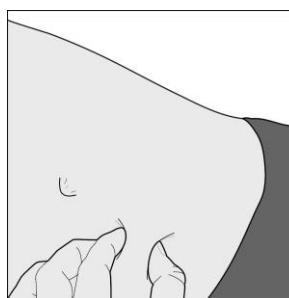


Figura C

7. Țineți strâns seringă cu ajutorul dispozitivului de apucare.

Introduceți acul pe toată lungimea lui, perpendicular (la un unghi de 90°) în pliul cutanat (figura **D**).

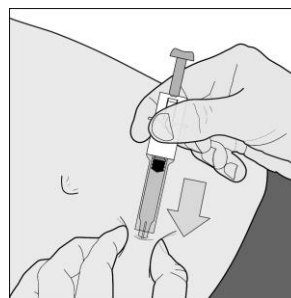


Figura D

8. Injectați TOT conținutul seringii prin apăsarea pistonului cât de mult se poate (figura **E).**

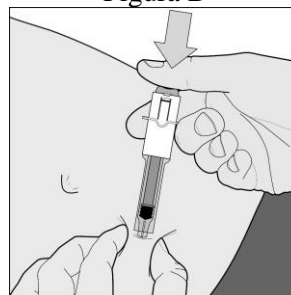


Figura E

Seringă cu sistem automat

9. Eliberați pistonul și acul va fi retras automat din piele în manșonul de siguranță, unde va fi blocat permanent (figura **F**).

Seringă cu sistem manual

9. După injectare, țineți seringă într-o mână trăgând manșonul de siguranță; folosiți cealaltă mână pentru a ține dispozitivul de apucare și trageți cu putere înapoi. Aceasta va debloca manșonul de siguranță. Glisați manșonul pe seringă până se închide în poziție pe ac. Vezi Figura 3 de la începutul instrucțiunilor.

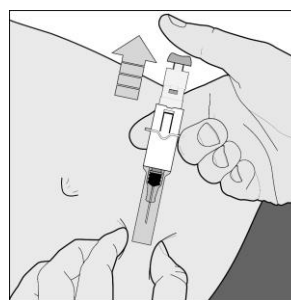


Figura F

Nu aruncați seringile folosite pe calea reziduurilor menajere. Aruncați-le așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Prospect: Informații pentru utilizator

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă fondaparinux sodic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. **Ce este Arixtra și pentru ce se utilizează**
2. **Ce trebuie să știți înainte să utilizați Arixtra**
3. **Cum să utilizați Arixtra**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Arixtra**
6. **Conținutul ambalajului și alte informații**

1. Ce este Arixtra și pentru ce se utilizează

Arixtra este un medicament care ajută la prevenirea formării de cheaguri în vasele de sânge (un medicament antitrombotic).

Arixtra conține o substanță de sinteză numită fondaparinux sodic. Acesta inhibă activitatea factorului de coagulare Xa ("zece-A") din sânge și astfel previne formarea de cheaguri nedorite (*tromboză*) în vasele de sânge.

Arixtra se folosește pentru:

- prevenirea formării de cheaguri de sânge în vasele de la nivelul membrelor inferioare sau plămânilor după intervenții chirurgicale ortopedice (cum sunt intervențiile chirurgicale la genunchi sau la șold) sau intervenții chirurgicale abdominale
- prevenirea formării de cheaguri de sânge pe parcursul și imediat după o perioadă de imobilizare datorită unor boli acute
- tratarea anumitor tipuri de infarct miocardic și angină severă (durere cauzată de îngustarea arterelor din inimă)
- tratamentul cheagurilor de sânge de la nivelul vaselor de sânge situate în apropiere de suprafața pielii de la nivelul membrelor inferioare (*tromboză venoasă superficială*).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Arixtra

Nu utilizați Arixtra:

- **dacă sunteți alergic** la fondaparinux sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- **dacă sângerăți abundant**
- **dacă aveți o infecție bacteriană a inimii**
- **dacă aveți o boală de rinichi foarte severă**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă este valabilă, **nu** trebuie să utilizați Arixtra.

Aveți grijă deosebită când utilizați Arixtra:

Înainte să utilizați Arixtra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut anterior complicații în cursul tratamentului cu heparină sau medicamente de tipul heparinei, cauzând o scădere a numărului de plachete sanguine (trombocitopenie indusă de heparină)**
- **dacă aveți risc de sângerare necontrolată (hemoragie), incluzând:**
 - **ulcer gastric**
 - **tulburări de coagulare**
 - **hemoragie recentă la nivelul creierului (hemoragie intracraniană)**
 - **intervenție recentă la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochilor**
- **dacă aveți o boală hepatică severă**
- **dacă aveți o boală de rinichi**
- **dacă aveți peste 75 de ani**
- **dacă aveți greutate sub 50 kg.**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Arixtra nu a fost testat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani.

Arixtra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele pe care le-ați cumpărat fără o prescripție medicală. Alte câteva medicamente pot afecta modul în care acționează Arixtra sau pot fi afectate de Arixtra.

Sarcina și alăptarea

Arixtra nu trebuie prescrisă femeilor gravide decât dacă este absolut necesar. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Arixtra. Dacă sunteți **gravidă** sau **alăptați**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Arixtra conține sodiu

Acest medicament conține cel mult 23 mg sodiu în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Seringa de Arixtra poate conține latex

Teaca protectoare a acului seringii poate conține latex care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă sunteți alergic la latex înainte de a utiliza Arixtra.

3. Cum să utilizați Arixtra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi, injectată la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Dacă suferiți de o boală de rinichi, doza poate fi redusă la 1,5 mg o dată pe zi.

Cum se administrează Arixtra

- Arixtra se administrează prin injecție sub piele (*subcutanată*) într-un pli de piele din regiunea inferioară a abdomenului. Seringile sunt preumplute cu doza exactă de care aveți nevoie. Există seringi diferite pentru dozele de 2,5 mg și 1,5 mg. **Pentru instrucțiunile pas cu pas, vă rugăm**

să citiți paginile următoare. Pentru a trata anumite tipuri de infarct miocardic, o persoană cu calificare medicală poate administra prima doză într-o venă (*intravenos*).

- Nu injectați Arixtra în mușchi.

Cât timp trebuie luat Arixtra

Tratamentul cu Arixtra trebuie continuat cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră, deoarece Arixtra previne apariția unor afecțiuni grave.

Dacă injectați prea mult din Arixtra

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru a vă sfătui, deoarece există un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să utilizați Arixtra

- **Luați doza imediat ce vă amintiți. Nu vă injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**
- **Dacă nu sunteți sigur ce să faceți**, întrebați medicul sau farmacistul.

Nu încetați să utilizați Arixtra fără sfatul medicului

Dacă întrerupeți tratamentul înainte ca medicul să vă recomande acest lucru, veți avea un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul venelor membrelor inferioare sau plămâni. **Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist înainte de întreruperea tratamentului.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Semne la care trebuie să fiți atent

Reacții alergice severe (anafilaxie): acestea sunt foarte rare la persoanele care utilizează Arixtra (până la 1 din 10000). Semnele includ:

- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*) cauzând dificultăți la înghițire sau la respirație
- colaps

➔ **Adresați-vă imediat medicului** dacă manifestați aceste simptome. **Întrerupeți administrarea Arixtra.**

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 100 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- **sângerări** (de exemplu: la locul operației, la nivelul unui ulcer gastric preexistent, sângerări nazale sau ale gingiilor)
- **anemie** (o scădere a numărului de globule roșii).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- vânățai sau umflături (*edeme*)
- senzație de rău sau stare de rău (*greață* sau *vărsături*)
- durere toracică
- dificultăți respiratorii
- erupție trecătoare pe piele sau prurit
- scurgeri la nivelul plăgii operatorii
- febră

- scăderea sau creșterea numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea valorii unor substanțe (*enzime*) produse de către ficat.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- reacții alergice (incluzând mâncărime, edem, erupție trecătoare pe piele)
- sângerări interne la nivelul creierului sau abdomenului
- anxietatea sau confuzia
- cefaleea
- leșinul sau amețeala, tensiunea arterială mică
- somnolența sau oboseala
- înroșirea feței
- tuse
- dureri la nivelul piciorului sau dureri de stomac
- diaree sau constipație
- indigestie
- infecții ale rănilor
- creșteri ale valorilor bilirubinei (o substanță produsă de către ficat) din sânge
- reduceri ale valorilor potasiului din sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Arixtra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela
- Nu este necesară păstrarea Arixtra la frigider.

Nu utilizați acest medicament:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este decolorată
- dacă observați că seringă este deteriorată
- dacă ați deschis o seringă și nu o folosiți imediat.

Aruncarea seringilor:

Nu aruncați niciun medicament sau seringă pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Acestea vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Arixtra

- Substanța activă este fondaparinux sodic 2,5 mg în 0,5 ml soluție injectabilă
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului (vezi punctul 2).

Arixtra nu conține nici o componentă animală.

Cum arată Arixtra și conținutul ambalajului

Arixtra este o soluție injectabilă limpede și incoloră. Este ambalată într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem de siguranță pentru prevenirea leziunilor prin înțepare cu acul după folosire. Este disponibilă în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irlanda

Fabricantul:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Franța.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél.: + 33 (0)4 37 25 75 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

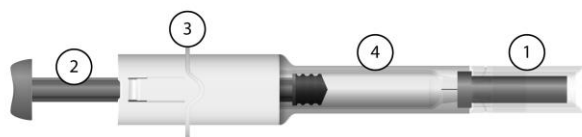
Tipuri de seringi prevăzute cu sisteme de siguranță

Pentru Arixtra sunt două tipuri de seringi prevăzute cu sisteme de siguranță destinate prevenirii leziunilor prin înțepare cu acul după injectare. Un tip de seringă are un sistem **automat** de protecție și celălalt tip are un sistem **manual** de protecție.

Componentele seringii:

- ① Teaca protectoare a acului
- ② Piston
- ③ Dispozitiv de apucare
- ④ Manșon de siguranță

Figura 1. Seringă cu sistem **automat** de protecție

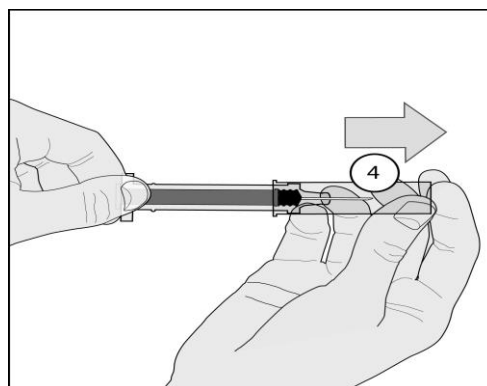


Seringă cu sistem **manual** de protecție

Figura 2. Seringă cu sistem **manual** de protecție



Figura 3. Seringă cu sistem **manual** de protecție cu manșonul de siguranță tras peste ac **DUPĂ FOLOSIRE**



INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS PENTRU UTILIZAREA ARIXTRA

Instrucțiuni pentru utilizare

Aceste instrucțiuni sunt pentru ambele tipuri de seringi (cu sistem automat și manual de protecție). Unde instrucțiunile de utilizare ale seringii sunt diferite este menționat clar.

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscați-vă cu prosopul.

2. Scoateți seringă din cutie și verificați că:

- data de expirare nu a fost depășită
- soluția este limpede și incoloră și nu conține particule
- seringă nu a fost deschisă sau deteriorată

3. Așezați-vă confortabil în șezut sau în poziție culcată.

Alegeți un loc la nivelul regiunii inferioare a abdomenului (burtă), la distanță de cel puțin 5 centimetri de ombilic (figura A).

La fiecare injectare, **alternati partea dreaptă cu cea stângă** a regiunii abdominale inferioare. Aceasta va ajuta la reducerea disconfortului la locul de injectare.

Dacă injectarea în regiunea abdominală inferioară nu este posibilă, întrebați-i pe medicul sau pe asistenta dumneavoastră pentru instrucțiuni.

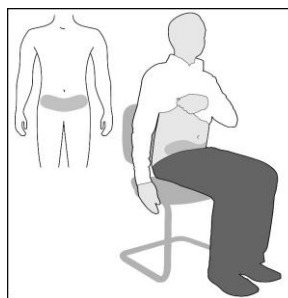


Figura A

4. Curățați locul injectării cu un tampon de vată cu alcool medicinal.

5. Îndepărtați teaca protectoare a acului, mai întâi răsucind-o (figura B1) și apoi trăgând-o în același ax cu corpul seringii (figura B2).

Aruncați capacul acului.

Notă importantă

- **Nu atingeți acul** și evitați ca acesta să se atingă de orice suprafață înainte de injectare
- **Prezența unei bule mici de aer în seringă este normală. Nu încercați să îndepărtați această bulă de aer înainte de efectuarea injectării**, pentru a fi sigur că nu irosiți nici o picătură din medicament.

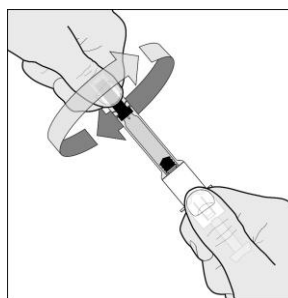


Figura B1

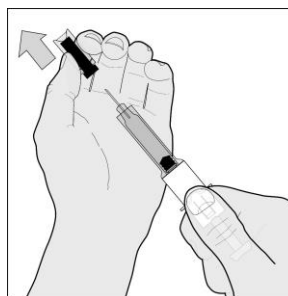


Figura B2

6. Apucați cu blândețe pielea care a fost curățată, în așa fel încât să facă un pli. Mențineți pliul între police și index pe toată durata injectării (figura C).

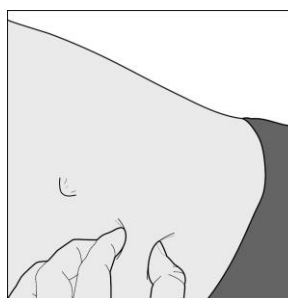


Figura C

7. Țineți strâns seringă cu ajutorul dispozitivului de apucare.

Introduceți acul pe toată lungimea lui, perpendicular (la un unghi de 90°) în pliul cutanat (figura D).

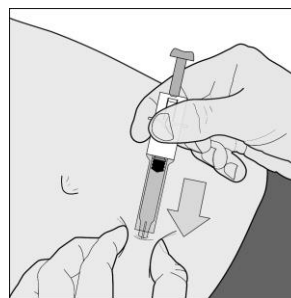


Figura D

8. Injectați TOT conținutul seringii prin apăsarea pistonului cât de mult se poate (figura E).

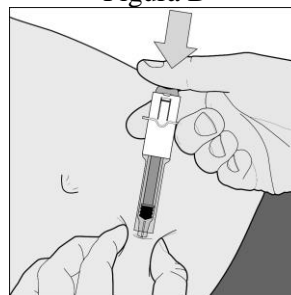


Figura E

Seringă cu sistem automat

9. Eliberați pistonul și acul va fi retras automat din piele în manșonul de siguranță, unde va fi blocat permanent (figura F).

Seringă cu sistem manual

9. După injectare, țineți seringă într-o mână trăgând manșonul de siguranță; folosiți cealaltă mână pentru a ține dispozitivul de apucare și trageți cu putere înapoi. Aceasta va debloca manșonul de siguranță. Glisați manșonul pe seringă până se închide în poziție pe ac. Vezi Figura 3 de la începutul instrucțiunilor.

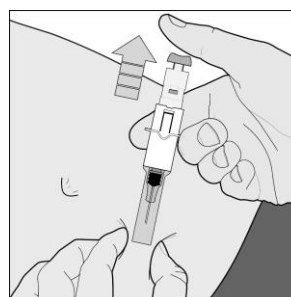


Figura F

Nu aruncați seringile folosite pe calea reziduurilor menajere. Aruncați-le așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Prospect: Informații pentru utilizator

Arixtra 5 mg/0,4 ml soluție injectabilă
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluție injectabilă
Arixtra 10 mg/0,8 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Arixtra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Arixtra
3. Cum să utilizați Arixtra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Arixtra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Arixtra și pentru ce se utilizează

Arixtra este un medicament care tratează sau ajută la prevenirea formării de cheaguri în vasele de sânge (*un medicament antitrombotic*).

Arixtra conține o substanță de sinteză numită fondaparinux sodic. Acesta inhibă activitatea factorului de coagulare Xa ("zece-A") din sânge și astfel previne formarea de cheaguri nedorite (*tromboză*) în vasele de sânge.

Arixtra este utilizat pentru tratarea adulților cu un cheag de sânge în vasele de la nivelul picioarelor (*tromboză venoasă profundă*) și/sau plămânilor (*embolism pulmonar*).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Arixtra

Nu utilizați Arixtra:

- **dacă sunteți alergic** la fondaparinux sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- **dacă sângerăți abundant**
- **dacă aveți o infecție bacteriană a inimii**
- **dacă aveți o boală de rinichi severă.**

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă este valabilă, **nu** trebuie să utilizați Arixtra.

Aveți grijă deosebită când utilizați Arixtra:

Înainte să utilizați Arixtra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut anterior complicații în cursul tratamentului cu heparină sau medicamente de tipul heparinei, cauzând o scădere a numărului de plachete sanguine (trombocitopenie indusă de heparină)**

- **dacă aveți risc de sângerare necontrolată (hemoragie)**, incluzând:
 - **ulcer gastric**
 - **tulburări de coagulare**
 - **hemoragie recentă la nivelul creierului (hemoragie intracraniană)**
 - **intervenție recentă la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochilor**
- **dacă aveți o boală hepatică severă**
- **dacă aveți o boală de rinichi**
- **dacă aveți peste 75 de ani**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Arixtra nu a fost testat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani.

Arixtra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele pe care le-ați cumpărat fără o prescripție medicală. Alte câteva medicamente pot afecta modul în care acționează Arixtra sau pot fi afectate de Arixtra.

Sarcina și alăptarea

Arixtra nu trebuie administrată femeilor gravide decât dacă este absolut necesar. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Arixtra. Dacă sunteți **gravidă** sau **alăptați**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Arixtra conține sodiu

Acest medicament conține cel mult 23 mg sodiu în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Seringa de Arixtra conține latex

Teaca protectoare a acului seringii conține latex care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă sunteți alergic la latex înainte de a utiliza Arixtra.

3. Cum să utilizați Arixtra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Greutatea dumneavoastră	Doza obișnuită
Sub 50 kg	5 mg o dată pe zi
Între 50 kg și 100 kg	7,5 mg o dată pe zi
Peste 100 kg	10 mg o dată pe zi. Această doză poate fi redusă la 7,5 mg o dată pe zi dacă aveți insuficiență renală moderată.

Injecția trebuie realizată la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Cum se administrează Arixtra

- Arixtra se administrează prin injecție sub piele (*subcutanată*) într-un pli de piele din regiunea inferioară a abdomenului. Seringile sunt preumplute cu doza exactă de care aveți nevoie. Există seringi diferite pentru dozele de 5 mg, 7,5 mg și 10 mg. **Pentru instrucțiunile pas cu pas, vă rugăm să citiți paginile următoare.**

- Nu injectați Arixtra în mușchi.

Cât timp trebuie luat Arixtra

Tratamentul cu Arixtra trebuie continuat cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră, deoarece Arixtra previne apariția unor afecțiuni grave.

Dacă injectați prea mult din Arixtra

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru a vă sfătui, deoarece există un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să utilizați Arixtra

- **Luați doza imediat ce vă amintiți. Nu vă injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**
- **Dacă nu sunteți sigur ce să faceți**, întrebați medicul sau farmacistul.

Nu încetați să utilizați Arixtra fără sfatul medicului

Dacă întrerupeți tratamentul înainte ca medicul să vă recomande acest lucru, cheagul de sânge s-ar putea să nu fie tratat corespunzător și de asemenea veți avea un risc crescut de apariție a unor noi cheaguri de sânge la nivelul venelor membrelor inferioare sau în plămâni. **Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist înainte de întreruperea tratamentului.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Semne la care trebuie să fiți atent

Reacții alergice severe (anafilaxie): acestea sunt foarte rare la persoanele care utilizează Arixtra (până la 1 din 10000). Semnele includ:

- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*) cauzând dificultăți la înghițire sau la respirație
- colaps

➔ **Adresați-vă imediat medicului** dacă manifestați aceste simptome. **Întrerupeți administrarea Arixtra**

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 100 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- **sângerări** (de exemplu: la locul operației, la nivelul unui ulcer gastric preexistent, sângerări nazale, vânătăi).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- umflături (*edeme*)
- durere de cap
- durere
- senzație de rău sau stare de rău (*greață* sau *vărsături*)
- număr scăzut de globule roșii în sânge (*anemie*)
- număr scăzut de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea valorii unor substanțe (*enzime*) produse de ficat.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Arixtra.

- reacții alergice (incluzând mâncărime, edem, erupție trecătoare pe piele)
- sângerări interne la nivelul creierului, ficatului sau abdomenului
- erupții trecătoare pe piele
- amețală
- durere și umflătură la locul de administrare
- număr crescut de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea concentrației azotului neproteic în sânge
- durere de stomac
- mâncărime
- indigestie
- diaree sau constipație
- creșterea concentrației bilirubinei (o substanță produsă de ficat) în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Arixtra

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela
- Nu este necesară păstrarea Arixtra la frigider.

Nu utilizați acest medicament:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este decolorată
- dacă observați că seringă este deteriorată
- dacă ați deschis o seringă și nu o folosiți imediat.

Aruncarea seringilor:

Nu aruncați niciun medicament sau seringă pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Arixtra

Substanța activă este:

- fondaparinux sodic 5 mg în 0,4 ml soluție injectabilă
- fondaparinux sodic 7,5 mg în 0,6 ml soluție injectabilă
- fondaparinux sodic 10 mg în 0,8 ml soluție injectabilă

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului (vezi punctul 2).

Arixtra nu conține nici o componentă animală.

Cum arată Arixtra și conținutul ambalajului

Arixtra este o soluție injectabilă limpede și incoloră până la ușor gălbuie. Este ambalată într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem de siguranță pentru prevenirea leziunilor prin înțepare cu acul

după folosire. Este disponibilă în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irlanda

Fabricantul:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Franța.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél.: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

BGP Products, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Tipuri de seringi prevăzute cu sisteme de siguranță

Pentru Arixtra sunt două tipuri de seringi prevăzute cu sisteme de siguranță destinate prevenirii leziunilor prin înțepare cu acul după injectare. Un tip de seringă are un sistem **automat** de protecție și celălalt tip are un sistem **manual** de protecție.

Componentele seringii:

- ① Teaca protectoare a acului
- ② Piston
- ③ Dispozitiv de apucare
- ④ Manșon de siguranță

Figura 1. Seringă cu sistem **automat** de protecție

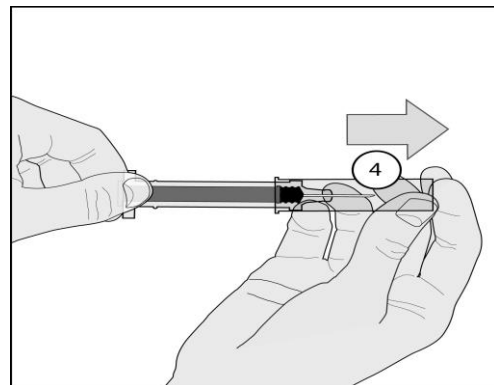


Seringă cu sistem **manual** de protecție

Figura 2. Seringă cu sistem **manual** de protecție



Figura 3. Seringă cu sistem **manual** de protecție cu manșonul de siguranță tras peste ac **DUPĂ FOLOSIRE**



INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS PENTRU UTILIZAREA ARIXTRA

Instrucțiuni pentru utilizare

Aceste instrucțiuni sunt pentru ambele tipuri de seringi (cu sistem automat și manual de protecție). Unde instrucțiunile de utilizare ale seringii sunt diferite este menționat clar.

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscați-vă cu prosopul.

2. Scoateți seringă din cutie și verificați că:

- data de expirare nu a fost depășită
- soluția este limpede și incoloră și nu conține particule
- seringă nu a fost deschisă sau deteriorată

3. Așezați-vă confortabil în șezut sau în poziție culcată.

Alegeți un loc la nivelul regiunii inferioare a abdomenului (burtă), la distanță de cel puțin 5 centimetri de ombilic (figura A).

La fiecare injectare, **alternati partea dreaptă cu cea stângă** a regiunii abdominale inferioare. Aceasta va ajuta la reducerea disconfortului la locul de injectare.

Dacă injectarea în regiunea abdominală inferioară nu este posibilă, întrebați-i pe medicul sau pe asistenta dumneavoastră pentru instrucțiuni.

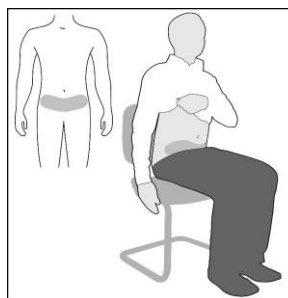


Figura A

4. Curățați locul injectării cu un tampon de vată cu alcool medicinal.

5. **Îndepărtați teaca protectoare a acului**, mai întâi răsucind-o (figura B1) și apoi trăgând-o în același ax cu corpul seringii (figura B2).

Aruncați capacul acului.

Notă importantă

- **Nu atingeți acul** și evitați ca acesta să se atingă de orice suprafață înainte de injectare
- **Prezența unei bule mici de aer în seringă este normală. Nu încercați să îndepărtați această bulă de aer înainte de efectuarea injectării**, pentru a fi sigur că nu irosiți nici o picătură din medicament.

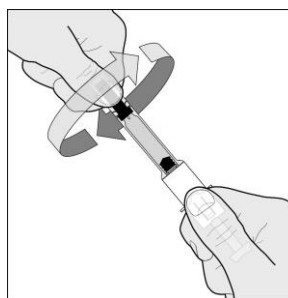


Figura B1

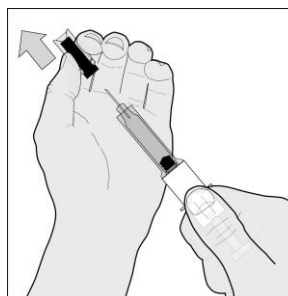


Figura B2

6. **Apucați cu blândețe pielea care a fost curățată, în așa fel încât să facă un pli.** Mențineți pliul între police și index pe toată durata injectării (figura C).

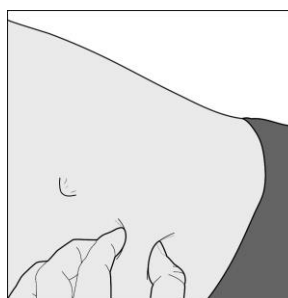


Figura C

7. Țineți strâns seringă cu ajutorul dispozitivului de apucare.

Introduceți acul pe toată lungimea lui, perpendicular (la un unghi de 90°) în pliul cutanat (figura D).

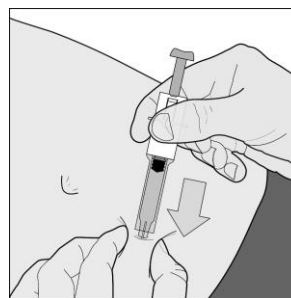


Figura D

8. Injectați TOT conținutul seringii prin apăsarea pistonului cât de mult se poate (figura E).

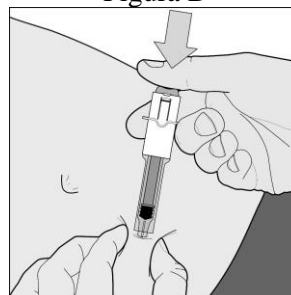


Figura E

Seringă cu sistem automat

9. Eliberați pistonul și acul va fi retras automat din piele în manșonul de siguranță, unde va fi blocat permanent (figura F).

Seringă cu sistem manual

9. După injectare, țineți seringă într-o mână trăgând manșonul de siguranță; folosiți cealaltă mână pentru a ține dispozitivul de apucare și trageți cu putere înapoi. Aceasta va debloca manșonul de siguranță. Glisați manșonul pe seringă până se închide în poziție pe ac. Vezi Figura 3 de la începutul instrucțiunilor.

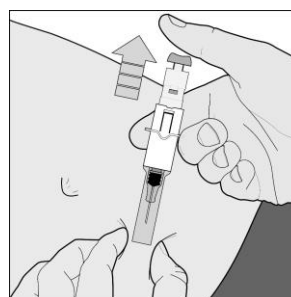


Figura F

Nu aruncați seringile folosite pe calea reziduurilor menajere. Aruncați-le așa cum v-a instruit