

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte (0,3 ml) inneholder 1,5 mg fondaparinuksnatrium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Oppløsningen er en klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene, slik som hoftefrakturkirurgi, stor knekirurgi eller hofteprotesekirurgi.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som gjennomgår abdominalkirurgi og som er vurdert til å ha høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner, slik som pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi grunnet cancer (se pkt. 5.1).

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som er vurdert til å ha høy risiko for VTE og som er immobilisert grunnet akutt sykdom som hjertesvikt og/eller akutte respiratoriske forstyrrelser, og/eller akutte infeksjoner eller inflammatoriske sykdommer.

Behandling av voksne med akutt symptomatisk spontan overfladisk venetrombose av underekstremitetene uten samtidig dyp venetrombose (se pkt 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep eller abdominalkirurgi

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig, gitt postoperativt som subkutan injeksjon.

Initialdosen bør gis 6 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep, forutsatt at hemostase er etablert.

Behandlingen bør fortsette inntil risikoen for venøs tromboembolisme er redusert, vanligvis frem til pasienten er oppegående, minst 5 til 9 dager etter inngrepet. Erfaring viser at pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi har økt risiko for VTE også utover 9 dager etter inngrepet. Hos disse pasientene bør forlenget profylakse med fondaparinuks i opptil ytterligere 24 dager vurderes (se pkt. 5.1).

Pasienter med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner basert på individuell risikovurdering

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Kliniske studier med en behandlingsslengde på 6-14 dager har blitt gjort hos denne typen pasienter (se pkt. 5.1).

Behandling av overfladisk venetrombose

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig som subkutan injeksjon. Pasienter indisert for behandling med fondaparinuks 2,5 mg, bør ha akutt, symptomatisk, isolert, spontan, overfladisk venetrombose av underekstremitetene, som er minst 5 cm lang og dokumentert ved ultrasonografisk undersøkelse eller andre egnede metoder. Behandling bør initieres så snart som mulig etter diagnose og etter ekskludering av samtidig DVT eller overfladisk venetrombose innenfor 3 cm fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis). Behandling bør fortsette i minimum 30 dager og maksimalt 45 dager hos pasienter med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner (se pkt 4.4 og 5.1). Pasienter kan anbefales å injisere produktet selv dersom de er villige og i stand til å gjøre det. Leger må gi klare instruksjoner for hvordan dette skal utføres.

- *Pasienter som skal gjennomgå kirurgi eller andre invasive prosedyrer*

Hos pasienter med overfladisk venetrombose som skal gjennomgå kirurgi eller andre invasive prosedyrer, bør ikke gis fondaparinuks 24 timer før kirurgi, hvis mulig. Fondaparinuksbehandling kan startes på nytt minst 6 timer post-operativt dersom hemostase er gjennomført.

Spesielle pasientgrupper

Tidspunkt for første fondaparinuksinjeksjon må overholdes hos pasienter som gjennomgår operasjon og som er ≥ 75 år, og/eller som veier <50 kg, og/eller som har nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance mellom 20-50 ml/min.

Første dose fondaparinuks bør ikke gis tidligere enn 6 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep. Injeksjonen bør ikke gis uten at hemostase er etablert (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

- *Behandling av VTE* - Fondaparinuks skal ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance <20 ml/min (se pkt 4.3). Hos pasienter med kreatininclearance mellom 20-50 ml/min skal dosen reduseres til 1,5 mg én gang daglig (se pkt 4.4 og 5.2). Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance >50 ml/min).

Behandling av overfladisk venetrombose – Fondaparinuks bør ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt 4.3). Dosen bør reduseres til 1,5 mg en gang daglig hos pasienter med kreatininclearance mellom 20 til 50 ml/min (se pkt 4.4 og 5.2). Ingen dosereduksjon kreves for pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance >50 ml/min). Sikkerhet og effekt av 1,5 mg er ikke blitt studert (se pkt 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

- *Forebygging av VTE* - Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da denne pasientgruppen ikke har blitt studert (se pkt 4.4 og 5.2).
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Sikkerhet og effekt av fondaparinuks hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke blitt studert. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene (se pkt 4.4).

Barn - Fondaparinuks er ikke anbefalt til barn under 17 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Lav kroppsvekt

- *Forebygging av VTE* – Pasienter med kroppsvekt <50 kg har økt risiko for blødninger. Eliminering av fondaparinuks minker med lavere vekt. Det må utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos disse pasientene (se pkt. 4.4).
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Sikkerhet og effekt av fondaparinuks hos pasienter med kroppsvekt lavere enn 50 kg er ikke blitt studert. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til

bruk hos disse pasientene (se pkt 4.4).

Administrasjonsmåte

Fondaparinuks gis som dyp subkutan injeksjon mens pasienten ligger ned. Injeksjonsstedet skal varieres mellom venstre og høyre anterolaterale, og venstre og høyre posterolaterale abdominalvegg. For å unngå tap av legemiddel ved bruk av den ferdigfylte sprøyten, skal ikke luftboblene presses ut av sprøytespissen før bruk. Hele nålens lengde skal settes loddrett inn i en hudfold som løftes mellom tommel og pekefinger; hudfolden holdes under hele injeksjonen.

For ytterligere instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor fondaparinuks eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- pågående klinisk signifikant blødning
- akutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som kreatininclearance < 20 ml/min

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fondaparinuks er kun til subkutan injeksjon. Skal ikke gis intramuskulært.

Blødninger

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko, slik som arvelig eller ervervet blødersykdom (eks. platetall < $50 \cdot 10^9/l$), aktivt gastrointestinalt sår eller nylig intrakraniell blødning. Skal også brukes med forsiktighet dersom det er kort tid siden pasienten gjennomgikk kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øye, og hos spesielle pasientgrupper som nevnt under.

- *Forebygging av VTE* - Midler som kan øke blødningsrisiko bør ikke gis samtidig med fondaparinuks. Dette inkluderer desirudin, fibrinolytiske midler, GP IIb/IIIa reseptorantagonister, heparin, heparinoider eller lavmolekylært heparin (LMWH). Ved behov bør det gis samtidig behandling med vitamin K-antagonist i samsvar med opplysningene i pkt. 4.5. Andre platehemmende legemidler (acetylsalisylsyre, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) og NSAIDs bør brukes med forsiktighet. Dersom samtidig administrasjon er nødvendig, skal pasienten ha tett oppfølging og monitorering.
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles samtidig med andre legemidler som øker risikoen for blødninger.

Pasienter med overfladisk venetrombose

Tilstedeværelse av overfladisk venetrombose mer enn 3 cm fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis), bør bekreftes og samtidig DVT bør ekskluderes ved ultralyd med kompresjon eller andre egnede metoder før initiering av behandling med fondaparinuks. Det finnes ingen data om bruk av fondaparinuks 2,5 mg hos pasienter med overfladisk venetrombose med samtidig DVT eller med overfladisk venetrombose under 3 cm fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis) (se pkt 4.2 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av fondaparinuks 2,5 mg er ikke blitt studert i de følgende gruppene: pasienter med overfladisk venetrombose etter skleroterapi eller som resultat av en komplikasjon etter bruk av intravenøst utstyr, pasienter med en anamnese med overfladisk venetrombose innenfor de 3 siste måneder, pasienter med en anamnese med venøs tromboembolisk sykdom innenfor de siste 6 måneder eller pasienter med aktiv kreft (se pkt 4.2 og 5.1).

Spinal/epidural anestesi

Hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep kan ikke epidurale eller spinale hematomer som kan resultere i langtids eller permanent paralys utelukkes ved samtidig bruk av fondaparinuks og spinal/epidural anestesi eller spinalpunksjon. Risikoen for slike sjeldne hendelser kan være høyere ved bruk av postoperative inneliggende epiduralkatetere eller ved samtidig bruk av andre legemidler som påvirker hemostasen.

Eldre pasienter

Den eldre pasientpopulasjonen har større blødningsrisiko. Da nyrefunksjon vanligvis reduseres med alderen, kan eldre pasienter utvise redusert eliminasjon og økt eksponering for fondaparinuks (se pkt. 5.2). Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Lav kroppsvekt

- *Forebygging av VTE* - Pasienter med vekt < 50 kg har økt blødningsrisiko. Eliminering av fondaparinuks reduseres med vekt. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt 4.2).
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for bruk av fondaparinuks til behandling av overfladisk venetrombose hos pasienter med kroppsvekt mindre enn 50 kg. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til behandling av overfladisk venetrombose hos disse pasientene (se pkt 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

- *Forebygging av VTE* - Fondaparinuks skilles hovedsakelig ut via nyrene. Pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min har økt risiko for blødning og venøs tromboembolisme, VTE, og bør behandles med forsiktighet (se pkt 4.2, 4.3 og 5.2). Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kreatininclearance mindre enn 30 ml/min.
- *Behandling av overfladisk venetrombose* –Fondaparinuks bør ikke brukes hos pasienter med kreatinin clearance <20 ml/min (se pkt 4.3). Dosen bør reduseres til 1,5 mg en gang daglig hos pasienter med kreatinin clearance mellom 20 til 50 ml/min (se pkt 4.2 og 5.2). Sikkerhet og effekt av 1,5 mg er ikke studert.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

- *Forebygging av VTE* - Dosejustering av fondaparinuks er ikke nødvendig. Fondaparinuks bør imidlertid brukes med forsiktighet da pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har økt blødningsrisiko grunnet manglende koagulasjonsfaktorer (se pkt 4.2).
- *Behandling av overfladisk venetrombose* –Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for bruk av fondaparinuks til behandling av overfladisk venetrombose hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til behandling av overfladisk venetrombose hos disse pasientene (se pkt 4.2).

Pasienter med heparinindusert trombocytopeni

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni (HIT) i anamnesen. Effekt og sikkerhet av fondaparinuks har ikke blitt formelt studert hos pasienter med HIT type II. Fondaparinuks bindes ikke til platefaktor 4 og kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med HIT type II. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om HIT hos pasienter behandlet med fondaparinuks. Til dags dato har det ikke blitt etablert en årsakssammenheng mellom fondaparinuksbehandling og forekomst av HIT.

Lateks allergi

Kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr, naturlig lateks gummi som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos lateksensitive personer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Blødningsrisiko øker ved samtidig bruk av fondaparinuks og midler som kan øke blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Perorale antikoagulantia (warfarin), platehemmere (acetylsalisylsyre), NSAIDs (piroksikam) og digoksin interagerer ikke med farmakokinetikken til fondaparinuks. Fondaparinuksdosen (10 mg) i interaksjonsstudiene var høyere enn anbefalt dose for nåværende indikasjoner. Fondaparinuks influerer ikke INR ved warfarinbehandling, blødningstid ved acetylsalisylsyre- eller piroksikambehandling, og heller ikke farmakokinetikken til digoksin ved steady-state.

Oppfølgingsbehandling med et annet antikoagulasjonsmiddel

Dersom oppfølgingsbehandling skal startes med heparin eller LMWH, bør første injeksjon, som en generell regel, gis en dag etter siste fondaparinuksinjeksjon.

Dersom oppfølgingsbehandling med en vitamin K-antagonist er påkrevet, bør behandling med fondaparinuks fortsettes inntil ønsket INR-verdi er nådd.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fondaparinuks hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling på grunn av begrenset eksponering. Fondaparinuks skal ikke forskrives til gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Fondaparinuks skilles ut i morsmelk hos rotter, men det er ukjent hvorvidt fondaparinuks utskilles i human morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med fondaparinuks. Oral absorpsjon hos barnet er imidlertid lite trolig.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av fondaparinuks på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ved bruk av fondaparinuks er blødningskomplikasjoner (ulike steder, inkludert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger) og anemi. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos pasienter med økt risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

Sikkerheten ved bruk av fondaparinuks 2,5 mg er vurdert hos 3595 pasienter som gjennomgikk store ortopediske inngrep i underekstremitetene og som ble behandlet i inntil 9 dager, hos 327 pasienter som gjennomgikk hoftefrakturkirurgi og som ble behandlet i 3 uker etter initial profylakse i en uke, hos 1407 pasienter som gjennomgikk abdominalkirurgi og som ble behandlet i inntil 9 dager, og hos 425 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner behandlet i 14 dager.

Bivirkningene som av utprøver er rapportert som i det minste mulig relatert til fondaparinuks er nedenfor gruppert etter frekvens (svært vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjelden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$), og organsystem etter avtagende alvorlighetsgrad. Disse bivirkningene skal tolkes ut i fra en kirurgisk og medisinsk sammenheng.

Organsystem MedDRA	Bivirkninger hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene og/eller abdominalkirurgi.	Bivirkninger hos medisinske pasienter
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Sårinfeksjon postoperativt	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Vanlige:</i> Blødning postoperativt, anemi, <i>Mindre vanlige:</i> Blødning (neseblod, gastrointestinal, hemoptyse, hematuri, hematome), trombocytopeni, purpura, trombocytomi, unormale blodplater, koagulasjonsforstyrrelser	<i>Vanlige:</i> Blødning (hematom, hematuri, hemoptyse, gingival blødning) <i>Mindre vanlige:</i> Anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Sjeldne:</i> Allergiske reaksjoner (inkludert svært sjeldne rapporter på angiødem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)	<i>Sjeldne:</i> Allergiske reaksjoner (inkludert svært sjeldne rapporter på angiødem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Hypokalemi	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Uro, søvnighet, vertigo, svimmelhet, hodepine, forvirring	
<i>Karsykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Hypotensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	<i>Sjeldne:</i> Dyspné, hoste	<i>Mindre vanlige:</i> Dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Kvalme, oppkast <i>Sjeldne:</i> Abdominalsmerte, dyspepsi, gastritt, forstoppelse, diaré	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Økte leverenzymmer, unormale leverfunksjonstester <i>Sjeldne:</i> Bilirubinemi	

<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Utslett, hudkløe	<i>Mindre vanlige:</i> Utslett, hudkløe
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Ødem, perifert ødem, feber, sårsekresjon <i>Sjeldne:</i> Brystsmerter, tretthet, hetetokter, smerter i bena, genitalt ødem, hudrødme, synkope	<i>Mindre vanlige:</i> Brystsmerter

I andre studier eller etter markedsføring, er det rapportert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i **Annex V**.

4.9 Overdosering

Høyere doser fondaparinuks enn anbefalt kan føre til økt blødningsrisiko. Det er ingen kjent antidot til fondaparinuks.

Overdosering med blødningskomplikasjoner bør medføre seponering av behandlingen og søking etter primær årsak. Initierting av passende behandling, slik som kirurgisk hemostase, blodtransfusjon, ferskfrosset plasma transfusjon og plasmaferese, bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler. ATC-kode: B01A X05.

Farmakodynamiske egenskaper

Fondaparinuks er en syntetisk og selektiv hemmer av aktivert faktor X (Xa). Den antitrombotiske aktiviteten til fondaparinuks er resultat av antitrombin III (ATIII)-mediert selektiv hemming av faktor Xa. Ved selektiv binding til ATIII, potensierer fondaparinuks (ca 300 ganger) den endogene nøytraliseringen som antitrombin utøver på faktor Xa. Nøytralisering av faktor Xa avbryter koagulasjonskaskaden og hemmer både dannelse av trombin og utvikling av tromber. Fondaparinuks inaktiverer ikke trombin (aktivert faktor II) og har ingen effekt på blodplatene.

Ved en dose på 2,5 mg påvirker ikke fondaparinuks rutine koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (APTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller protrombintid (PT)/internasjonal normalisert ratio (INR), blødningstid eller fibrinolytisk aktivitet. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om forlenget APTT.

Fondaparinuks kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med heparinindusert trombocytopeni.

Kliniske studier

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene med behandling i inntil 9 dager

Det kliniske utviklingsprogrammet for fondaparinuks var designet for å vise effekt av fondaparinuks ved forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE), dvs. proksimal og distal dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene, slik som hoftefraktur-, stor kne- eller hofteprotesekirurgi. Mer enn 8000 pasienter (hoftefraktur-1711, hofteprotese -5829, stor knekirurgi -1367) ble fulgt i kontrollerte fase II og fase III kliniske studier. Fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig påbegynt 6-8 timer postoperativt ble sammenlignet med enoksaparin 40 mg en gang daglig påbegynt 12 timer før kirurgi, eller 30 mg to ganger daglig påbegynt 12-24 timer etter kirurgi.

I en samlet analyse av disse studiene var anbefalt doseregime av fondaparinuks mot enoksaparin forbundet med en signifikant reduksjon (54 % [95 % CI, 44 %; 63 %]) i forekomst av VTE evaluert inntil dag 11 etter kirurgi, uavhengig av type kirurgi utført. De fleste endepunkthendelsene ble diagnostisert ved en forutbestemt venografi og besto hovedsakelig av distal DVT, men forekomsten av proksimal DVT var også signifikant redusert. Forekomsten av symptomatisk VTE, inkludert PE var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene.

I studier mot enoksaparin 40 mg en gang daglig påbegynt 12 timer før kirurgi, ble alvorlig blødning observert hos 2,8 % av fondaparinukspasientene behandlet med anbefalt dose, sammenlignet med 2,6 % med enoksaparin.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi med behandling i inntil 24 dager etter en initial profylakse i en uke

I en randomisert dobbeltblind studie ble 737 pasienter behandlet med fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig i 7 ± 1 dag etter hoftefrakturkirurgi. Ved slutten av denne perioden ble 656 pasienter randomisert til å motta fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller placebo for ytterligere 21 ± 2 dager. Fondaparinuks viste en signifikant reduksjon i total forekomst av VTE sammenlignet med placebo [3 pasienter (1,4 %) sammenlignet med 77 pasienter (35 %)]. De fleste (70/80) av de registrerte tilfellene av VTE var usymptomatiske tilfeller av DVT oppdaget ved venografi. Fondaparinuks ga også signifikant reduksjon i forekomsten av symptomatisk VTE (DVT, og/eller PE) [1(0,3 %) mot 9 (2,7 %) pasienter] inkludert to fatale PE i placebo-gruppen. Store blødninger, alle ved operasjonsstedet og ikke-fatale, ble observert hos 8 pasienter (2,4 %) behandlet med fondaparinuks 2,5 mg sammenlignet med 2 (0,6 %) i placebogruppen.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi og som er vurdert til å ha høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner, slik som pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi grunnet cancer

I en dobbeltblind klinisk studie fikk 2927 randomiserte pasienter fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller dalteparin 5000 IE en gang daglig, men hvor 2500 IE ble injisert preoperativt og den første injeksjonen postoperativt var 2500 IE, i 7 ± 2 dager. Inngrepene ble hovedsakelig utført i kolon/rektum, mage/tarm, lever og galleganger/galleblære, inkludert fjerning av denne. 69 % av pasientene gjennomgikk kirurgi grunnet cancer. Pasienter som gjennomgikk urologisk (annet enn nyre) eller gynekologisk kirurgi, laparoskopi eller karkirurgi er ikke inkludert i studien.

I denne studien var totalforekomsten av VTE 4,6 % (47/1027) hos pasienter som fikk fondaparinuks og 6,1 % (62/1021) hos pasienter som fikk dalteparin; odds ratio reduksjon [95 %CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Forskjellen i hyppigheten av VTE mellom behandlingsgrupper, som ikke var statistisk signifikant, skyldes hovedsakelig en reduksjon av asymptomatisk distal DVT. Forekomsten av symptomatisk DVT var ens i behandlingsgruppene: 6 pasienter (0,4 %) i fondaparinuksgruppen mot 5 pasienter (0,3 %) i dalteparinggruppen. I den store gruppen av pasienter hvor cancer var årsaken til inngrepet (69 % av pasientpopulasjonen), var hyppigheten av VTE 4,7 % i fondaparinuksgruppen mot 7,7 % i dalteparinggruppen.

Store blødninger ble observert hos 3,4 % av pasientene i gruppen som fikk fondaparinuks og hos 2,4 % av pasientene i dalteparinggruppen.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner grunnet begrenset bevegelighet under akutt sykdom

I en randomisert dobbeltblind klinisk studie, ble 839 pasienter behandlet med fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller placebo i 6 til 14 dager. Denne studien inkluderte akutt syke pasienter, ≥ 60 år, som var forventet å være sengeliggende i minst fire dager, og som var hospitalisert grunnet hjertesvikt NYHA klasse III/IV og/eller akutt respiratorisk sykdom, og/eller akutt infeksjon eller inflammatorisk sykdom. Fondaparinuks reduserte signifikant samlet forekomst av VTE sammenlignet med placebo [hhv. 18 pasienter (5,6 %) vs. 34 pasienter (10,5 %)]. De fleste hendelsene var asymptomatiske distale DVT. Fondaparinuks reduserte også signifikant forekomsten av bekreftede fatale PE [hhv. 0 pasienter (0,0 %) vs. 5 pasienter (1,2 %)]. Stor blødning ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i hver gruppe.

Behandling av pasienter med akutt symptomatisk, spontan, overfladisk venetrombose uten samtidig dyp venetrombose (DVT)

En randomisert, dobbeltblindet, klinisk utprøving (CALISTO) inkluderte 3002 pasienter med akutt symptomatisk, isolert, spontan, overfladisk venetrombose av underekstremitetene, minst 5 cm lang, bekreftet ved ultralyd med kompresjon. Pasienter ble ikke inkludert hvis de hadde samtidig DVT eller overfladisk venetrombose mindre enn 3 cm fra punkt hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis). Pasienter ble ekskludert hvis de hadde alvorlig nedsatt leverfunksjon, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min), lav kroppsvekt (<50 kg), aktiv kreft, symptomatisk PE eller et nylig tilfelle av DVT/PE (<6 måneder), overfladisk venetrombose (<90 dager), overfladisk venetrombose assosiert med skleroterapi eller en komplikasjon etter bruk av intravenøst utstyr eller hadde høy risiko for blødning.

Pasienter ble randomisert til behandling med fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller placebo i 45 dager i tillegg til støttestrømper, analgetika og/eller topikale NSAIDS antiinflammatoriske legemidler. Oppfølgingen fortsatte til dag 77. Studiepopulasjonen bestod av 64 % kvinner med en median alder på 58 år, 4,4 % hadde en kreatinin clearance <50 ml/min.

Det primære utfall av effekt ved en sammensetning av symptomatisk PE, symptomatisk DVT, symptomatisk overfladisk venetrombose forlengelse, gjentakende forekomst av symptomatisk venetrombose eller død frem til dag 47, var signifikant redusert fra 5,9 % hos pasienter som fikk placebo til 0,9 % av pasienter som ble behandlet med fondaparinuks 2,5 mg (relativ risikoreduksjon: 8,2 %; 95 % KI, 73,7 % til 91,7 % [$p < 0,001$]). Insidensen av hver tromboembolisk komponent av primært utfall var også signifikant redusert hos pasienter behandlet med fondaparinuks som følger: symptomatisk PE [0 (0 %) vs 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], symptomatisk DVT [3 (0,2 %) vs 18 (1,2 %); relativ risikoreduksjon 83,4 % ($p < 0,001$)], symptomatisk overfladisk venetrombose forlengelse [4 (0,3 %) vs (3,4 %); relativ risikoreduksjon 92,2 % ($p < 0,001$)], gjentakende forekomst av symptomatisk overfladisk venetrombose [5 (0,3 %) vs 24 (1,6 %); relativ risikoreduksjon 79,2 % ($p < 0,001$)].

Mortalitetsraten var lav og lik mellom de to behandlingsgruppene med 2 (0,1 %) dødsfall i fondaparinuksgruppen versus 1 (0,1 %) dødsfall i placebogruppen.

Effekt ble opprettholdt til dag 77 og var konsistent gjennom alle predefinerte subgrupper inkludert pasienter med varikøse vener og pasienter med overfladisk venetrombose lokalisert under kneet.

Forekomst av store blødninger i løpet av behandlingen var 1 (0,1 %) pasient behandlet med fondaparinuks og 1 (0,1 %) pasient som fikk placebo. Klinisk relevante mindre blødninger forekom i 5 (0,3 %) pasienter behandlet med fondaparinuks og 8 (0,5 %) pasienter behandlet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fondaparinuks absorberes raskt og fullstendig etter subkutan administrasjon (absolutt biotilgjengelighet er 100 %). Etter subkutan injeksjon av fondaparinuks 2,5 mg engangsdose hos unge friske individer, nås maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig $C_{max} = 0,34$ mg/l) etter 2 timer. Plasmakonsentrasjoner som er halvparten av de gjennomsnittlige C_{max} verdiene nås 25 minutter etter injeksjon.

Hos eldre, friske individer, har fondaparinuks lineær farmakokinetikk i intervallet 2 til 8 mg ved subkutan administrasjon. Etter daglig enkeltdosering oppnås steady-state etter 3-4 dager med en 1,3-ganger økning i C_{\max} og AUC.

Gjennomsnittlige (CV %) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere for fondaparinuks hos pasienter som gjennomgår hofteprotesekirurgi og som får fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig er: C_{\max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{\max} (t) -2,8 (18%) og C_{\min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos hoftefrakturpasienter, assosiert med deres høyere alder, er fondaparinuks steady-state plasmakonsentrasjon: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) -0,19 (58 %).

Distribusjon

Fondaparinuks distribusjonsvolum er begrenset (7-11 liter). *In vitro* har fondaparinuks høy og spesifikk binding til antitrombin protein med en doseavhengig plasmakonsentrasjonsbinding (98,6 % til 97,0 % i konsentrasjonsområdet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinuks bindes ikke signifikant til andre plasmaproteiner, inkludert platefaktor 4 (PF4).

Ettersom fondaparinuks ikke bindes i vesentlig grad til andre plasmaproteiner enn ATIII, forventes ikke interaksjoner med andre legemidler i form av fortregning fra bindingssteder.

Biotransformasjon

Selv om det ikke er fullstendig evaluert, er det ingen bevis for fondaparinuks metabolisme og spesielt ingen bevis for dannelse av aktive metabolitter.

Fondaparinuks hemmer ikke CYP450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Det forventes derfor ikke at fondaparinuks interagerer med andre legemidler *in vivo* ved hemming av CYP-mediert metabolisme.

Eliminasjon

Halveringstiden i eliminasjonsfasen ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos unge friske frivillige og ca. 21 timer hos friske eldre personer. Sekstifire til syttisju prosent av fondaparinuks utskilles via nyrene i uforandret form.

Spesielle populasjoner:

Barn - Fondaparinuks er ikke undersøkt i denne populasjonen for forebygging av VTE eller for behandling av overfladisk venetrombose.

Eldre pasienter - Nyrefunksjonen kan avta med alder og derfor kan eliminasjonshastigheten av fondaparinuks være redusert hos eldre. Hos pasienter > 75 år som gjennomgår ortopediske inngrep var beregnet plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere enn hos pasienter < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon - Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min), er plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere hos pasienter med mild nyresvikt (kreatininclearance 50 til 80 ml/min) og gjennomsnittlig 2 ganger lavere hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30 til 50 ml/min). Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), er plasmaclearance omtrent 5 ganger lavere enn ved normal nyrefunksjon. Tilsvarende verdier for terminal halveringstid var 29 timer ved moderat nedsatt nyrefunksjon, og 72 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Kjønn - Ingen kjønnsforskjeller ble observert etter justering for kroppsvekt.

Rase - Farmakokinetiske forskjeller grunnet rase er ikke studert prospektivt. Studier gjennomført med friske frivillige i Asia (Japan) viste imidlertid ingen forskjell i farmakokinetisk profil sammenlignet med hvite friske frivillige. Tilsvarende ble det ikke funnet forskjeller i plasmaclearance mellom svarte og hvite pasienter som gjennomgikk ortopedisk kirurgi.

Vekt - Plasmaclearance for fondaparinuks øker med kroppsvekt (9 % økning per 10 kg).

Nedsatt leverfunksjon – Etter en enkel, subkutan dose av fondaparinuks ble total (dvs. bundet og fri) C_{\max} og AUC redusert med henholdsvis 22 % og 39 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kategori B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Lavere plasmakonsentrasjoner av fondaparinuks ble tilskrevet redusert binding til ATIII sekundært til lavere plasmakonsentrasjoner av ATIII hos personer med nedsatt leverfunksjon, som dermed resulterte i økt renal clearance av fondaparinuks. Følgelig forventes konsentrasjon av fri fondaparinuks å være uendret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig basert på farmakokinetikk.

Farmakokinetikk av fondaparinuks har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekter på reproduksjonstoksisitet på grunn av begrenset eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glassylinder (1 ml) og 27 gauge x 12,7 mm kanyle dekket med en bromobutyl eller klorobutyl elastomer nålestopper.

Arixtra er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter. Det finnes to typer sprøyter:

- sprøyte med gult sprøytetempel og automatisk sikkerhetssystem
- sprøyte med gult sprøytetempel og manuelt sikkerhetssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den subkutane injeksjonen skal administreres på samme måte som med en vanlig sprøyte.

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Instruksjon for egenadministrasjon er angitt i pakningsvedlegget.

Nålebeskyttelsessystemet på Arixtra ferdigfylte sprøyter har et sikkerhetssystem for å beskytte mot nålestikkskader etter injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/005/NO-008/NO
EU/1/02/206/024/NO-026/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato første markedsføringstillatelse: 21. mars 2002
Dato for siste fornyelse: 21. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte (0,5 ml) inneholder 2,5 mg fondaparinuksnatrium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er en klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene, slik som hoftefrakturkirurgi, stor knekirurgi eller hofteprotesekirurgi.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som gjennomgår abdominalkirurgi og som er vurdert til å ha høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner, slik som pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi grunnet cancer (se pkt. 5.1).

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som er vurdert til å ha høy risiko for VTE og som er immobilisert grunnet akutt sykdom som hjertesvikt og/eller akutte respiratoriske forstyrrelser, og/eller akutte infeksjoner eller inflammatoriske sykdommer.

Behandling av ustabil angina eller ikke-ST hevningsinfarkt (UA/NSTEMI) hos voksne hvor rask (< 120 min) invasiv behandling (PCI) ikke er indisert (se pkt. 4.4 og 5.1)

Behandling av ST-hevningsinfarkt (STEMI) hos voksne som behandles med trombolytiske legemidler eller som initialt ikke får andre former for reperfusjonsbehandling.

Behandling av voksne med akutt symptomatisk spontan overfladisk venetrombose av underekstremitetene uten samtidig dyp venetrombose (se pkt 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep eller abdominalkirurgi

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig, gitt postoperativt som subkutan injeksjon.

Initialdosen bør gis 6 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep, forutsatt at hemostase er etablert.

Behandlingen bør fortsette inntil risikoen for venøs tromboembolisme er redusert, vanligvis frem til pasienten er oppegående, minst 5 til 9 dager etter inngrepet. Erfaring viser at pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi har økt risiko for VTE også utover 9 dager etter inngrepet. Hos disse

pasientene bør forlenget profylakse med fondaparinuks i opptil ytterligere 24 dager vurderes (se pkt. 5.1).

Pasienter med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner basert på individuell risikovurdering
Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Kliniske studier med en behandlingstid på 6-14 dager har blitt gjort hos denne typen pasienter (se pkt. 5.1).

Behandling av ustabil angina/ikke-ST-hevningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Behandlingen bør startes så raskt som mulig etter diagnostisering, og fortsette i maksimalt 8 dager eller til utskrivning dersom dette er tidligere.

Dersom pasienten skal gjennomgå perkutan koronar intervensjon (PCI) bør ufraksjonert heparin (UFH) gis under PCI-prosedyren i samsvar med standard praksis. Pasientens potensielle risiko for blødning og tid fra siste dose fondaparinuks skal tas i betraktning (se pkt 4.4). Tidspunkt for å gjenopptarte subkutan fondaparinuksbehandling etter at innføringshylsen er fjernet skal baseres på klinisk vurdering. I de sentrale kliniske studiene ved UA/NSTEMI ble ikke fondaparinuks gjenoppstartet tidligere enn 2 timer etter hylsefjerning.

Behandling av ST-hevningsinfarkt (STEMI)

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig. Den første dosen fondaparinuks gis intravenøst og påfølgende doser gis som subkutan injeksjon. Behandlingen bør startes så raskt som mulig etter diagnostisering, og fortsette i maksimalt 8 dager eller til utskrivning dersom dette er tidligere.

Dersom pasienten skal gjennomgå ikke-primær PCI bør ufraksjonert heparin gis under PCI-prosedyren i samsvar med standard praksis. Pasientens potensielle risiko for blødning og tid fra siste dose fondaparinuks skal tas i betraktning (se pkt 4.4). Tidspunkt for å gjenopptarte subkutan fondaparinuksbehandling etter innføringshylsen at innføringshylsen er fjernet skal baseres på klinisk vurdering. I de sentrale kliniske studiene ved STEMI ble ikke fondaparinuks gjenoppstartet tidligere enn 3 timer etter kateterfjerning.

- *Pasienter som skal gjennomgå koronar arteriell bypass kirurgi (CABG)*

Hos STEMI eller UA/NSTEMI-pasienter hos skal gjennomgå koronar arteriell bypass kirurgi (CABG), bør fondaparinuks om mulig ikke gis de 24 siste timer før operasjon, og postoperativt ikke gjenoppstartes før 48 timer etter operasjonen.

Behandling av overfladisk venetrombose

Anbefalt dose av fondaparinuks er 2,5 mg en gang daglig som subkutan injeksjon. Pasienter indisert for behandling med fondaparinuks 2,5 mg, bør ha akutt, symptomatisk, isolert, spontan, overfladisk venetrombose av underekstremitetene, som er minst 5 cm lang og dokumentert ved ultrasonografisk undersøkelse eller andre egnede metoder. Behandling bør initieres så snart som mulig etter diagnose og etter ekskludering av samtidig DVT eller overfladisk venetrombose innenfor 3 cm fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis). Behandling bør fortsette i minimum 30 dager og maksimalt 45 dager hos pasienter med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner (se pkt 4.4 og 5.1). Pasienter kan anbefales å injisere produktet selv dersom de er villige og i stand til å gjøre det. Leger må gi klare instruksjoner for hvordan dette skal utføres.

- *Pasienter som skal gjennomgå kirurgi eller andre invasive prosedyrer*

Hos pasienter med overfladisk venetrombose som skal gjennomgå kirurgi eller andre invasive prosedyrer, bør ikke gis fondaparinuks 24 timer før kirurgi, hvis mulig. Fondaparinuksbehandling kan startes på nytt minst 6 timer post-operativt dersom hemostase er gjennomført.

Spesielle pasientgrupper

Forebygging av VTE etter operasjon

Tidspunkt for første fondaparinuksinjeksjon må overholdes hos pasienter som gjennomgår operasjon og som er ≥ 75 år, og/eller som veier < 50 kg, og/eller som har nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance mellom 20-50 ml/min.

Første dose fondaparinuks bør ikke gis tidligere enn 6 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep. Injeksjonen bør ikke gis uten at hemostase er etablert (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

- Forebygging av VTE - Fondaparinuks skal ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Hos pasienter med kreatininclearance mellom 20-50 ml/min skal dosen reduseres til 1,5 mg én gang daglig (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling av UA/NSTEMI og STEMI* – fondaparinuks skal ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Ingen dosereduksjon er nødvendig hos pasienter med kreatininclearance > 20 ml/min.
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Fondaparinuks bør ikke brukes hos pasienter med kreatinin clearance < 20 ml/min (se pkt 4.3). Dosen bør reduseres til 1,5 mg en gang daglig hos pasienter med kreatinin clearance mellom 20 til 50 ml/min (se pkt 4.4 og 5.2). Ingen dosereduksjon kreves for pasienter for pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance > 50 ml/min). Sikkerhet og effekt av 1,5 mg er ikke blitt studert (se pkt 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

- *Forebygging av VTE og behandling av UA/NSTEMI og STEMI* - Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da denne pasientgruppen ikke har blitt studert (se pkt 4.4 og 5.2).
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Sikkerhet og effekt av fondaparinuks hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke blitt studert. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene (se pkt 4.4).

Barn - Fondaparinuks er ikke anbefalt til barn under 17 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Lav kroppsvekt

- *Forebygging av VTE og behandling av UA/NSTEMI og STEMI* – Pasienter med kroppsvekt < 50 kg har økt risiko for blødning. Eliminering av fondaparinuks minker med lavere vekt. Det må utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos disse pasientene (se pkt. 4.4).
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Sikkerhet og effekt av fondaparinuks hos pasienter med kroppsvekt lavere enn 50 kg er ikke blitt studert. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene (se pkt 4.4).

Administrasjonsmåte

- *Subkutan administrasjon*
Fondaparinuks gis som dyp subkutan injeksjon mens pasienten ligger ned. Injeksjonsstedet skal varieres mellom venstre og høyre anterolaterale, og venstre og høyre posterolaterale abdominalvegg. For å unngå tap av legemiddel ved bruk av den ferdigfylte sprøyten, skal ikke luftboblene presses ut av sprøytespissen før bruk. Hele nålens lengde skal settes loddrett inn i en hudfold som løftes mellom tommel og pekefinger; hudfolden holdes under hele injeksjonen.

- *Intravenøs administrasjon (kun første dose hos pasienter med STEMI)*
Intravenøs administrasjon skal foregå via en fungerende intravenøs tilgang, enten direkte eller ved bruk av en liten infusjonspose med 0,9 % saltvann (25 eller 50 ml). For å unngå tap av legemiddel fra den ferdigfylte sprøyten skal luftboblen ikke fjernes fra sprøyten før injeksjonen. Den intravenøse slangen skal skylles godt med saltvann etter injeksjon for å sikre at alt legemiddel administreres. Dersom det benyttes en infusjonspose skal infusjonen gis over 1 til 2 minutter.

For ytterligere instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor fondaparinuks eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- pågående klinisk signifikant blødning
- akutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fondaparinuks må ikke gis intramuskulært.

Blødninger

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko, slik som arvelig eller ervervet blødersykdom (eks. platetall < $50 \cdot 10^9/l$), aktivt gastrointestinalt sår eller nylig intrakraniell blødning. Skal også brukes med forsiktighet dersom det er kort tid siden pasienten gjennomgikk kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øye, og hos spesielle pasientgrupper som nevnt under.

For å forebygge VTE bør ikke midler som kan øke blødningsrisiko gis samtidig med fondaparinuks. Dette inkluderer desirudin, fibrinolytiske midler, GP IIb/IIIa reseptorantagonister, heparin, heparinoider eller lavmolekylært heparin (LMWH). Ved behov bør det gis samtidig behandling med vitamin K-antagonist i samsvar med opplysningene i pkt. 4.5. Andre platehemmende legemidler (acetylsalisylsyre, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) og NSAIDs bør brukes med forsiktighet. Dersom samtidig administrasjon er nødvendig, skal pasienten ha tett oppfølging og monitorering.

Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos pasienter som *behandles for UA/NSTEMI og STEMI* og som samtidig behandles med andre midler som øker blødningsrisikoen (slik som GPIIb/IIIa-hemmere eller trombolytiske legemidler).

Behandling av overfladisk venetrombose – Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles samtidig med andre legemidler som øker risikoen for blødninger.

PCI og risikokateterutløste tromber.

Fondaparinuks er ikke anbefalt før og under PCI-behandling til STEMI-pasienter som gjennomgår primær PCI. Fondaparinuks er heller ikke anbefalt før og under PCI-behandling til UA/NSTEMI-pasienter med livstruende tilstander som trenger øyeblikkelig revaskularisering. Dette omfatter pasienter med refraktær eller tilbakevendende angina forbundet med dynamiske ST-forandringer, hjertesvikt, livstruende arytmier eller ustabil hemodynamikk.

Fondaparinuks anbefales ikke som eneste antikoagulant ved PCI-behandling hos UA/NSTEMI-pasienter som gjennomgår ikke-primær PCI pga økt risiko for styrekateterutløst trombose (se kliniske studier pkt 5.1). Derfor bør assosiert UFH benyttes i løpet av ikke-primær PCI i samsvar med standard retningslinjer (se dosering i pkt. 4.2).

Pasienter med overfladisk venetrombose

Tilstedeværelse av overfladisk venetrombose mer enn 3 cm fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis) bør bekreftes og samtidig DVT bør ekskluderes ved ultralyd med kompresjon eller andre egnede metoder før initiering av behandling med fondaparinuks. Det finnes ingen data om bruk av fondaparinuks 2,5 mg hos pasienter med overfladisk venetrombose med samtidig DVT eller med overfladisk venetrombose under 3 cm fra den fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis)(se pkt 4.2 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av fondaparinuks 2,5 mg er ikke blitt studert i de følgende gruppene: pasienter med overfladisk venetrombose etter skleroterapi eller som resultat av en komplikasjon etter intravenøst utstyr, pasienter med en anamnese med overfladisk venetrombose innen de 3 siste måneder, pasienter med en anamnese med venøs tromboembolisk sykdom innen de siste 6 måneder eller pasienter med aktiv kreft (se pkt 4.2 og 5.1).

Spinal/epidural anestesi

Hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep kan ikke epidurale eller spinale hematomer som kan resultere i langtids eller permanent paralyse utelukkes ved samtidig bruk av fondaparinuks og spinal/epidural anestesi eller spinalpunksjon. Risikoen for slike sjeldne hendelser kan være høyere ved bruk av postoperative inneliggende epiduralkatetere eller ved samtidig bruk av andre legemidler som påvirker hemostasen.

Eldre pasienter

Den eldre pasientpopulasjonen har større blødningsrisiko. Da nyrefunksjon vanligvis reduseres med alderen, kan eldre pasienter utvise redusert eliminasjon og økt eksponering for fondaparinuks (se pkt. 5.2). Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Lav kroppsvekt

- *Forebygging av VTE og behandling av UA/NSTEMI og STEMI* - Pasienter med vekt < 50 kg har økt blødningsrisiko. Eliminasjon av fondaparinuks reduseres med vekt. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt 4.2)
- *Behandling av overfladisk venetrombose* – Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for bruk av fondaparinuks til behandling av overfladisk venetrombose hos pasienter med kroppsvekt mindre enn 50 kg. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til behandling av overfladisk venetrombose hos disse pasientene (se pkt 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Fondaparinuks skilles hovedsakelig ut via nyrene.

- *Profylakse av venøs tromboembolisme, VTE*: Pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min har økt risiko for blødning og VTE, og bør behandles med forsiktighet (se pkt 4.2, 4.3 og 5.2). Det foreligger begrensede data fra kliniske studier hos pasienter med kreatininclearance mindre enn 30 ml/min.
- *Behandling av UA/NSTEMI og STEMI*: Det er begrensede kliniske data fra pasienter behandlet for UA/NSTEMI og STEMI hvor fondaparinuks 2,5 mg er tatt en gang daglig og kreatininclearance er mellom 20 og 30 ml/min. Legen må derfor vurdere om nytten av behandlingen oppveier risikoen (se pkt. 4.2 og 4.3).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

- *Forebygging av VTE og behandling av UA/NSTEMI og STEMI* - Dosejustering av fondaparinuks ikke nødvendig. Fondaparinuks bør imidlertid brukes med forsiktighet da pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har økt blødningsrisiko grunnet manglende koagulasjonsfaktorer (se pkt 4.2)
- *Behandling av overfladisk venetrombose* –Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for bruk

av fondaparinuks til behandling av overfladisk venetrombose hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks er derfor ikke anbefalt til behandling av overfladisk venetrombose hos disse pasientene (se pkt 4.2).

Pasienter med heparinindusert trombocytopeni

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni (HIT) i anamnesen. Effekt og sikkerhet av fondaparinuks har ikke blitt formelt studert hos pasienter med HIT type II. Fondaparinuks bindes ikke til platefaktor 4 og kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med HIT type II. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om HIT hos pasienter behandlet med fondaparinuks. Til dags dato er det ikke blitt etablert en årsakssammenheng mellom fondaparinuksbehandling og forekomst av HIT.

Lateks allergi

Kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten kan inneholde tørr, naturlig lateks gummi som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos latekssensitive personer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Blødningsrisiko øker ved samtidig bruk av fondaparinuks og midler som kan øke blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Perorale antikoagulantia (warfarin), platehemmere (acetylsalisylsyre), NSAIDs (piroksikam) og digoksin interagerer ikke med farmakokinetikken til Fondaparinuks. Fondaparinuksdosen (10 mg) i interaksjonsstudiene var høyere enn anbefalt dose for nåværende indikasjoner. Fondaparinuks influerer ikke INR ved warfarinbehandling, blødningstid ved acetylsalisylsyre- eller piroksikambehandling, og heller ikke farmakokinetikken til digoksin ved steady-state.

Oppfølgingsbehandling med et annet antikoagulasjonsmiddel

Dersom oppfølgingsbehandling skal startes med heparin eller LMWH, bør første injeksjon, som en generell regel, gis en dag etter siste fondaparinuksinjeksjon.

Dersom oppfølgingsbehandling med en vitamin K-antagonist er påkrevet, bør behandling med fondaparinuks fortsettes inntil ønsket INR-verdi er nådd.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fondaparinuks hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling på grunn av begrenset eksponering. Fondaparinuks skal ikke forskrives til gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Fondaparinuks skilles ut i morsmelk hos rotter, men det er ukjent hvorvidt fondaparinuks utskilles i human morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med fondaparinuks. Oral absorpsjon hos barnet er imidlertid lite trolig.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av fondaparinuks på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ved bruk av fondaparinuks er blødningskomplikasjoner (ulike steder, inkludert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger) og anemi. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos pasienter med økt risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

Sikkerheten ved bruk av fondaparinuks 2,5 mg er vurdert hos:

- 3595 pasienter som gjennomgikk store ortopediske inngrep i underekstremitetene og som ble behandlet i inntil 9 dager
- 327 pasienter som gjennomgikk hoftefrakturkirurgi og som ble behandlet i 3 uker etter initial profylakse i en uke
- 1407 pasienter som gjennomgikk abdominalkirurgi og som ble behandlet i inntil 9 dager
- 425 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner behandlet i 14 dager
- 10057 pasienter som gjennomgikk behandling for UA eller NSTEMI ACS
- 6036 pasienter som gjennomgikk behandling for STEMI ACS

For forebygging av VTE er bivirkningene som av utprøver er rapportert som i det minste mulig relatert til fondaparinuks nedenfor gruppert etter frekvens (svært vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjelden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne: $< 1/10\ 000$), og organsystem etter avtagende alvorlighetsgrad. Disse bivirkningene skal tolkes ut i fra en kirurgisk og medisinsk sammenheng.

Organsystem MedDRA	Bivirkninger hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene og/eller abdominalkirurgi.	Bivirkninger hos medisinske pasienter
<i>Infeksiøse og parasitære sykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Sårinfeksjon postoperativt	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Vanlige:</i> Blødning postoperativt, anemi, <i>Mindre vanlige:</i> Blødning (neseblod, gastrointestinal, hemoptyse, hematuri, hematome), trombocytopeni, purpura, trombocytemi, unormale blodplater, koagulasjonsforstyrrelser	<i>Vanlige:</i> Blødning (hematom, hematuri, hemoptyse, gingival blødning) <i>Mindre vanlige:</i> Anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Sjeldne:</i> Allergiske reaksjoner (inkludert svært sjeldne rapporter på angiødem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)	<i>Sjeldne:</i> Allergiske reaksjoner (inkludert svært sjeldne rapporter på angiødem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Hypokalemi	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Uro, søvnighet, vertigo, svimmelhet, hodepine, forvirring	
<i>Karsykdommer</i>	<i>Sjeldne:</i> Hypotensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	<i>Sjeldne:</i> Dyspné, hoste	<i>Mindre vanlige:</i> Dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Kvalme, oppkast <i>Sjeldne:</i> Abdominalsmerte, dyspepsi, gastritt, forstoppelse, diaré	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Økte leverenzymmer, unormale leverfunksjonstester <i>Sjeldne:</i> Bilirubinemi	

<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Utslett, hudkløe	<i>Mindre vanlige:</i> Utslett, hudkløe
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	<i>Mindre vanlige:</i> Ødem, perifert ødem, feber, sårsekresjon <i>Sjeldne:</i> Brystsmerter, tretthet, hetetokter, smerter i bena, genitalt ødem, hudrødme, synkope	<i>Mindre vanlige:</i> Brystsmerter

I andre studier eller etter markedsføring, er det rapportert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger.

Bivirkningsprofilen rapportert i ACS-programmet er sammenfallende med bivirkninger påvist ved forebygging av VTE.

Blødning var en vanlig rapportert hendelse hos pasienter med UA/NSTEMI og STEMI. Forekomsten av bekreftede større blødninger var 2,1 % (fondaparinuks) vs. 4,1 % (enkosaparin) til og med dag 9 i fase III UA/NSTEMI studien, og forekomsten av bekreftede alvorlige blødninger ved tilpassede TIMI-kriterier var 1,1 % (fondaparinuks) vs. 1,4 % (kontroll [UFH/placebo]) til og med dag 9 i fase III STEMI studien.

I fase III UA/NSTEMI studien var de vanligst meldte bivirkninger utenom blødninger (meldt hos minst 1 % av fondaparinuks pasientene) hodepine, brystsmerter og atrieflimmer.

I fase III –studien på STEMI-pasienter var de vanligste meldte bivirkningene uten om blødninger (meldt hos minst 1 % av fondaparinuks pasientene) atrieflimmer, feber, brystsmerter, hodepine, ventrikkeltakykardi, oppkast og hypotensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Høyere doser fondaparinuks enn anbefalt kan føre til økt blødningsrisiko. Det er ingen kjent antidot til fondaparinuks.

Overdosering med blødningskomplikasjoner bør medføre seponering av behandlingen og søking etter primær årsak. Initierting av passende behandling, slik som kirurgisk hemostase, blodtransfusjon, ferskfrosset plasma transfusjon og plasmaferese, bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler. ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske egenskaper

Fondaparinuks er en syntetisk og selektiv hemmer av aktivert faktor X (Xa). Den antitrombotiske aktiviteten til fondaparinuks er resultat av antitrombin III (ATIII)-mediert selektiv hemming av faktor

Xa. Ved selektiv binding til ATIII, potensierer fondaparinuks (ca 300 ganger) den endogene nøytraliseringsen som antitrombin utøver på faktor Xa. Nøytralisering av faktor Xa avbryter koagulasjonskaskaden og hemmer både dannelse av trombin og utvikling av tromber. Fondaparinuks inaktiverer ikke trombin (aktivert faktor II) og har ingen effekt på blodplatene.

Ved en dose på 2,5 mg påvirker ikke fondaparinuks rutine koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (APTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller protrombintid (PT)/internasjonal normalisert ratio (INR), blødningstid eller fibrinolytisk aktivitet. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om forlenget APTT.

Fondaparinuks kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med heparinindusert trombocytopeni.

Kliniske studier

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene med behandling i inntil 9 dager

Det kliniske utviklingsprogrammet for fondaparinuks var designet for å vise effekt av fondaparinuks ved forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE), dvs. proksimal og distal dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene, slik som hoftefraktur-, stor kne- eller hofteprotesekirurgi. Mer enn 8000 pasienter (hoftefraktur-1711, hofteprotese -5829, stor knekirurgi -1367) ble fulgt i kontrollerte fase II og fase III kliniske studier. Fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig påbegynt 6-8 timer postoperativt ble sammenlignet med enoksaparin 40 mg en gang daglig påbegynt 12 timer før kirurgi, eller 30 mg to ganger daglig påbegynt 12-24 timer etter kirurgi.

I en samlet analyse av disse studiene var anbefalt doseregime av fondaparinuks mot enoksaparin forbundet med en signifikant reduksjon (54 % [95% CI, 44 %; 63 %]) i forekomst av VTE evaluert inntil dag 11 etter kirurgi, uavhengig av type kirurgi utført. De fleste endepunkthendelsene ble diagnostisert ved en forutbestemt venografi og besto hovedsakelig av distal DVT, men forekomsten av proksimal DVT var også signifikant redusert. Forekomsten av symptomatisk VTE, inkludert PE var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene.

I studier mot enoksaparin 40 mg en gang daglig påbegynt 12 timer før kirurgi, ble alvorlig blødning observert hos 2,8 % av fondaparinukspasientene behandlet med anbefalt dose, sammenlignet med 2,6% med enoksaparin.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi med behandling i inntil 24 dager etter en initial profylakse i en uke

I en randomisert dobbeltblind studie ble 737 pasienter behandlet med fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig i 7 ± 1 dag etter hoftefrakturkirurgi. Ved slutten av denne perioden ble 656 pasienter randomisert til å motta fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller placebo for ytterligere 21 ± 2 dager. Fondaparinuks viste en signifikant reduksjon i total forekomst av VTE sammenlignet med placebo [3 pasienter (1,4 %) sammenlignet med 77 pasienter (35 %)]. De fleste (70/80) av de registrerte tilfellene av VTE var usymptomatiske tilfeller av DVT oppdaget ved venografi. Fondaparinuks ga også signifikant reduksjon i forekomsten av symptomatisk VTE (DVT, og/eller PE) [1(0,3 %) mot 9 (2,7 %) pasienter] inkludert to fatale PE i placebo-gruppen. Store blødninger, alle ved operasjonsstedet og ikke-fatale, ble observert hos 8 pasienter (2,4 %) behandlet med fondaparinuks 2,5 mg sammenlignet med 2 (0,6 %) i placebo-gruppen.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi og som er vurdert til å ha høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner, slik som pasienter som gjennomgår abdominalkirurgi grunnet cancer

I en dobbeltblind klinisk studie fikk 2927 randomiserte pasienter fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller dalteparin 5000 IE en gang daglig, men hvor 2500 IE ble injisert preoperativt og den første injeksjonen postoperativt var 2500 IE, i 7 ± 2 dager. Inngrepene ble hovedsakelig utført i kolon/rektum, mage/tarm, lever og galleganger/galleblære, inkludert fjerning av denne. 69 % av pasientene gjennomgikk kirurgi grunnet cancer. Pasienter som gjennomgikk urologisk (annet enn

nyre) eller gynekologisk kirurgi, laparoskopi eller karkirurgi er ikke inkludert i studien.

I denne studien var totalforekomsten av VTE 4,6 % (47/1027) hos pasienter som fikk fondaparinuks og 6,1 % (62/1021) hos pasienter som fikk dalteparin; odds ratio reduksjon [95%CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Forskjellen i hyppigheten av VTE mellom behandlingsgrupper, som ikke var statistisk signifikant, skyldes hovedsakelig en reduksjon av asymptomatisk distal DVT. Forekomsten av symptomatisk DVT var ens i behandlingsgruppene: 6 pasienter (0,4 %) i fondaparinuksgruppen mot 5 pasienter (0,3 %) i dalteparinggruppen. I den store gruppen av pasienter hvor cancer var årsaken til inngrepet (69 % av pasientpopulasjonen), var hyppigheten av VTE 4,7 % i fondaparinuksgruppen mot 7,7 % i dalteparinggruppen.

Store blødninger ble observert hos 3,4 % av pasientene i gruppen som fikk fondaparinuks og hos 2,4 % av pasientene i dalteparinggruppen.

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos pasienter med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner grunnet begrenset bevegelighet under akutt sykdom

I en randomisert dobbeltblind klinisk studie, ble 839 pasienter behandlet med fondaparinuks 2,5 mg én gang daglig eller placebo i 6 til 14 dager. Denne studien inkluderte akutt syke medisinske pasienter, \geq 60 år, som var forventet å være sengeliggende i minst fire dager, og som var hospitalisert grunnet hjertesvikt NYHA klasse III/IV og/eller akutt respiratorisk sykdom, og/eller akutt infeksjon eller inflammatorisk sykdom. Fondaparinuks reduserte signifikant samlet forekomst av VTE sammenlignet med placebo [hhv. 18 pasienter (5,6 %) vs. 34 pasienter (10,5 %)]. De fleste hendelsene var asymptomatiske distale DVT. Fondaparinuks reduserte også signifikant forekomsten av bekreftede fatale PE [hhv. 0 pasienter (0,0 %) vs. 5 pasienter (1,2 %)]. Stor blødning ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i hver gruppe.

Behandling av ustabil angina eller ikke-ST hevningsinfarkt (UA/NSTEMI)

OASIS 5 var en dobbeltblind, randomisert, non-inferiority-studie med fondaparinuks 2,5 mg subkutant gitt en gang daglig versus enoksaparin 1 mg/kg subkutant gitt to ganger daglig hos ca 20000 pasienter med UA/NSTEMI. Alle pasientene fikk vanlig medisinsk behandling for UA/NSTEMI, 34 % av pasientene gjennomgikk PCI og 9 % gjennomgikk CABG. Gjennomsnittlig behandlingstid var 5,5 dager i fondaparinuksgruppen og 5,2 dager i enoksaparingruppen. Dersom PCI ble utført fikk pasientene enten intravenøs fondaparinuks (fondaparinukspasienter) eller vektjustert intravenøs UFH (enoksaparinpasienter) som tilleggsbehandling, avhengig av tidspunkt for siste subkutane dose og planlagte bruk av GP IIb/IIIa-hemmere. Gjennomsnittsalder hos pasientene var 67 år og ca. 60 % var minst 65 år. Henholdsvis ca. 40 % og 17 % av pasientene hadde mild (kreatininclearance \geq 50 til <80 ml/min) eller moderate (kreatininclearance \geq 30 til <50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære bekreftede endepunktet var sammensatt av død, myokardinfarkt (MI) og refraktær iskemi (RI) innen 9 dager etter randomisering. Av pasientene i fondaparinuksgruppen fikk 5,8 % en hendelse innen dag 9 sammenliknet med 5,7% for enoksaparinbehandlede pasienter (risikoforhold 1.01, 95 % CI, 0.90, 1.13, ensidig non-inferiority p-verdi = 0.003).

Ved dag 30 var forekomsten av totaltdødelig signifikant redusert fra 3,5 % for enoksaparin til 2,9 for fondaparinuks (risikoforhold 0.83, 95 % CI, 0.71-0.97, $p = 0.02$). Effekt på forekomst av MI og RI var ikke statistisk forskjellig mellom fondaparinuks- og enoksaparingruppene.

Ved dag 9 var forekomst av større blødning for fondaparinuks og enoksaparin henholdsvis 2.1 % og 4.1 %, (risikoforhold 0.52, 95 % CI, 0.44-0.61, $p < 0.001$).

Funnene vedrørende effekt og større blødninger var sammenfallende mellom forhåndsbestemte undergrupper slik som eldre, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, samtidig bruk av platehemmere (aspirin, tienopyridiner eller GP IIb/IIIa-hemmere)

I undergruppen av pasienter som fikk fondaparinuks eller enoksaparin og som gjennomgikk PCI oppstod død/MI/RI hos henholdsvis 8,8 % og 8,2 % innen 9 dager etter randomisering (risikoforhold 1.08, 95 % CI, 0.92-1.27). I denne undergruppen var forekomst av større blødning på fondaparinuks

og enoksaparin ved dag 9 henholdsvis 2.2 % og 5.0 % (risikoforhold 0.43, 95 % CI, 0.33-0.57). Hos pasienter som gjennomgikk PCI var insidensen på bekreftet styrekateterutløst trombose 1,0 % vs 0,3 % hos pasienter som fikk henholdsvis fondaparinuks vs enoksaparin.

Behandling av ustabil angina (UA) eller ikke-ST hevningsinfarkt (NSTEMI) hos pasienter som gjennomgikk påfølgende PCI med UFH som tilleggsbehandling

I en studie med 3235 høyrisiko UA/NSTEMI pasienter planlagt for angiografi og behandlet med ikke-blindet fondaparinuks (OASIS 8/FUTURA), ble de 2026 pasientene indisert for PCI-behandling randomisert til én av to dobbeltblindet doseringsregimer av UFH som tilleggsbehandling. Alle pasientene som deltok fikk fondaparinuks 2,5 mg subkutan én gang daglig i inntil 8 dager, eller fram til utskrivning. Randomiserte pasienter fikk enten ”lavdose” UFH doseringsregime (50 U/kg uavhengig av planlagt bruk av GPIIb/IIIa; ikke ACT styrt) eller ”standard dose” UFH doseringsregime (ingen GPIIb/IIIa bruk: 85 U/kg, ACT styrt; planlagt GPIIb/IIIa bruk: 60 U/kg, ACT styrt) umiddelbart før oppstart av PCI-behandlingen.

Baseline karakteristikker og varighet av fondaparinuks behandling var sammelingbare i begge UFH gruppene. Hos pasienter som ble randomisert til ”standard dose UFH” eller ”lavdose UFH” regime var median dose med UFH henholdsvis 85 U/kg og 50 U/kg.

Det primære endepunktet var en sammensetning av peri-PCI (definert som randomiseringstidspunkt og opptil 48 timer etter PCI-behandling) bekreftede større eller mindre blødninger, eller større vaskulære komplikasjoner på innstikkstedet.

Endepunkt	Forekomst		Odds Ratio ¹ (95 % CI)	p-verdi
	Lavdose UFH N = 1024	Standard dose UFH N = 1002		
Primære				
Peri-PCI større eller mindre blødning, eller større vaskulære komplikasjoner på innstikkstedet	4,7 %	5,8 %	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundære				
Peri-PCI større blødning	1,4 %	1,2 %	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Peri-PCI mindre blødning	0,7 %	1,7 %	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Større vaskulære komplikasjoner på innstikkstedet	3,2 %	4,3 %	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Peri-PCI større blødning eller død, MI eller TVR ved dag 30	5,8 %	3,9 %	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Død, MI eller TVR ved dag 30	4,5 %	2,9 %	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Lavdose/Standard dose

Merk: MI - myokard infarkt. TVR - target vessel revascularization

Forekomst av bekreftet styrekateterutløste tromber var 0,1 % (1/1002) og 0,5 % (5/1024) hos pasienter randomisert til henholdsvis ”standard dose” og ”lavdose” UFH under PCI-behandling.

Fire (0,3 %) ikke-randomiserte pasienter fikk tromber i diagnostikk-kateteret under koronar angiografi. Tolv (0,37 %) av pasientene som deltok fikk tromber i den arterielle innføringshylsen. Av disse ble 7 av hendelsene rapportert under angiografi-undersøkelsen og 5 ble rapportert under PCI-behandlingen.

Behandling av ST -hevningsinfarkt (STEMI)

OASIS 6 var en dobbeltblind, randomisert studie som undersøkte sikkerhet og effekt av fondaparinuks 2,5 mg gitt én gang daglig versus standardbehandling (placebo 47 %) eller UHF (53 %) hos ca. 12000 pasienter med STEMI. Alle pasientene fikk standardbehandling for STEMI, inkludert PCI (31 %), trombolytisk behandling (45 %) eller ingen reperfusjonsbehandling (24 %). Av pasientene som fikk trombolytisk behandling fikk 84 % et ikke-fibrin spesifikt middel (hovedsaklig streptokinase). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet med fondaparinuks var 6,2 dager. Gjennomsnittsalder på pasientene var 61 år, og ca. 40 % var minst 65 år. Henholdsvis ca. 40 % og 14 % av pasientene hadde

mild (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance ≥ 30 til < 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære bekreftede endepunktet var sammensatt av død og nytt hjerteinfarkt (re-MI) innen 30 dager etter randomisering. Forekomsten av død/reinfarkt ved dag 30 var signifikant redusert fra 11,1 % i kontrollgruppen til 9,7 % i fondaparinuksgruppen (risikoforhold 0.86, 95 % CI, 0.77, 0.96, $p = 0.008$). I de forhåndsbestemte gruppene som sammenliknet fondaparinuks med placebo (for eksempel pasienter behandlet med ikke-fibrin spesifikke trombolytiske legemidler (77,3 %), ingen reperfusjon (22 %), fibrin spesifikke trombolytiske legemidler (0,3 %), primær PCI (0,4 %)) var forekomsten av død/reinfarkt ved dag 30 var signifikant redusert fra 14,0 % for placebo til 11,3 % (risikoforhold 0.80, 95 % CI, 0.69, 0.93, $p = 0.003$). I de forhåndsbestemte gruppene som sammenliknet fondaparinuks med UFH (pasienter behandlet med primær PCI (58,5 %), fibrinolyttiske legemidler (13 %), ikke-fibrin spesifikke trombolytiske legemidler (2,6 %) og ingen reperfusjon (25,9 %)) var det ingen statistisk forskjell på forekomsten av død/reinfarkt ved dag 30 mellom fondaparinuks og UFH, henholdsvis 8,3 % og 8,7 % (risikoforhold 0.94, 95 % CI, 0.79, 1.11 $p = 0.460$). I undergruppen som fikk trombolytisk behandling eller ingen reperfusjon (f. eks pasienter som ikke gjennomgår PCI) var forekomsten av død/reinfarkt ved dag 30 signifikant redusert fra 14,3 % for UFH til 11,5 % med fondaparinuks (risikoforhold 0.79, 95 % CI, 0.64, 0.98, $p = 0.03$).

Totalmortaliteten ved dag 30 var også signifikant redusert fra 8,9 % for kontrollgruppen til 7,8 % for fondaparinuksgruppen (risikoforhold 0.87, 95 % CI, 0.77;0.98, $p = 0.02$).

Forskjell i dødelighet var statistisk forskjellig i gruppe 1 (sammenlignet med placebo) men ikke i gruppe 2 (sammenlignet med UFH). Dødelighetsreduksjon for fondaparinuksgruppen vedvarte til slutten av oppfølgingen ved dag 180.

Hos pasienter som ble revaskularisert med et trombolytisk legemiddel reduserte fondaparinuks signifikant forekomst av død/reinfarkt ved dag 30, fra 13,6 % i kontrollgruppen til 10,9 (risikoforhold 0.79, 95 % CI, 0.68;0.93, $p = 0.003$). Hos pasienter som initialt ikke fikk reperfusjon var forekomst av død/reinfarkt ved dag 30 signifikant redusert fra 15 % i kontrollgruppen til 12,1 % i fondaparinuksgruppen (risikoforhold 0.79, 95 % CI, 0.65;0.97, $p = 0.023$). Hos pasienter behandlet med primær PCI var forekomst av død/reinfarkt ved dag 30 ikke statistisk signifikant mellom de to gruppene [6.0 % i fondaparinuksgruppen vs 4.8 % i kontrollgruppen; risikoforhold 1.26, 95 % CI, 0.96, 1.66].

Ved dag 9 fikk 1,1 % av pasientene med fondaparinuks og 1,4 % av kontrollpasientene en alvorlig blødning. Hos pasienter som fikk trombolytisk behandling forekom alvorlig blødning hos 1,3 % av fondaparinuks pasientene og hos 2,0 % av kontrollpasientene. Hos pasienter som initialt ikke var reperfusert forekom alvorlig blødning hos 1,2 % i fondaparinuksgruppen vs. 1,5 % i kontrollgruppen. Hos pasienter som fikk primær PCI var forekomsten av alvorlig blødning 1,0 % i fondaparinuksgruppen og 0,4 % i kontrollgruppen.

Hos pasienter som gjennomgikk primær-PCI var insidensen av styrekateterutløst trombose 1,2 % vs 0 % hos pasienter som fikk henholdsvis fondaparinuks vs kontroll.

Funnene vedrørende effekt og større blødninger var sammenfallende mellom forhåndsbestemte undergrupper slik som eldre, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, samtidig bruk av platehemmere (aspirin eller tienopyridiner).

Behandling av pasienter med akutt symptomatisk, spontan, overfladisk venetrombose uten samtidig dyp venetrombose (DVT)

En randomisert, dobbeltblindet, klinisk utprøving (CALISTO) inkluderte 3002 pasienter med akutt symptomatisk, isolert, spontan, overfladisk venetrombose av underekstremitetene, minst 5 cm lang bekreftet ved ultralyd med kompresjon. Pasienter ble ikke inkludert hvis de hadde samtidig DVT eller overfladisk venetrombose mindre enn 3 cm fra punktet hvor den overfladiske venen (vena saphena) møter den dype venen (vena femoralis). Pasienter ble ekskludert hvis de hadde alvorlig nedsatt leverfunksjon, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min), lav kroppsvekt (< 50 kg), aktiv kreft, symptomatisk PE eller et nylig tilfelle av DVT/PE (< 6 måneder) eller overfladisk

venetrombose (<90 dager), overfladisk venetrombose assosiert med skleroterapi eller en komplikasjon etter bruk av intravenøst utstyr eller hadde høy risiko for blødning.

Pasienter ble randomisert til behandling med fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig eller placebo i 45 dager i tillegg til støttestrømper, analgetika og/eller topikale NSAIDS antiinflammatoriske legemidler. Oppfølgingen fortsatte til dag 77. Studiepopulasjonen bestod av 64 % kvinner med en median alder på 58 år, 4,4 % hadde en kreatinin clearance <50 ml/min.

Det primære utfall av effekt ved en sammensetning av symptomatisk PE, symptomatisk DVT, symptomatisk overfladisk venetrombose forlengelse, gjentakende forekomst av symptomatisk venetrombose eller død frem til dag 47, var signifikant redusert fra 5,9 % hos pasienter som fikk placebo til 0,9 % av pasienter som ble behandlet med fondaparinuks 2,5 mg (relativ risikoreduksjon: 8,2 %; 95 % KI, 73,7 % til 91,7 % [$p < 0,001$]). Insidensen av hver tromboembolisk komponent av primært utfall var også signifikant redusert hos pasienter behandlet med fondaparinuks som følger: symptomatisk PE [0 (0 %) vs 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], symptomatisk DVT [3(0,2 %) vs 18 (1,2 %); relativ risikoreduksjon 83,4 % ($p < 0,001$)], symptomatisk overfladisk venetrombose forlengelse [4(0,3 %) vs (3,4 %); relativ risikoreduksjon 92,2 % ($p < 0,001$)], gjentakende forekomst av symptomatisk overfladisk venetrombose [5 (0,3 %) vs 24 (1,6 %); relativ risikoreduksjon 79,2 % ($p < 0,001$)].

Mortalitetsraten var lav og lik mellom de to behandlingsgruppene med 2 (0,1 %) dødsfall i fondaparinuksgruppen versus 1 (0,1 %) dødsfall i placebogruppen.

Effekt ble opprettholdt til dag 77 og var konsistent gjennom alle predefinerte subgrupper inkludert pasienter med varikøse vener og pasienter med overfladisk venetrombose lokalisert under kneet.

Forekomst av store blødninger i løpet av behandlingen var 1 (0,1 %) pasient behandlet med fondaparinuks og 1 (0,1 %) pasient som fikk placebo. Klinisk relevante mindre blødninger forekom i 5 (0,3 %) pasienter behandlet med fondaparinuks og 8 (0,5 %) pasienter behandlet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fondaparinuks absorberes raskt og fullstendig etter subkutan administrasjon (absolutt biotilgjengelighet er 100 %). Etter subkutan injeksjon av fondaparinuks 2,5 mg engangsdose hos unge friske individer, nås maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig $C_{max} = 0,34$ mg/l) etter 2 timer. Plasmakonsentrasjoner som er halvparten av de gjennomsnittlige C_{max} verdiene nås 25 minutter etter injeksjon.

Hos eldre, friske individer, har fondaparinuks lineær farmakokinetikk i intervallet 2 til 8 mg ved subkutan administrasjon. Etter daglig enkeltdosering subkutan oppnås steady-state etter 3-4 dager med en 1,3-ganger økning i C_{max} og AUC.

Gjennomsnittlige (CV%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere for fondaparinuks hos pasienter som gjennomgår hofteprotesekirurgi og som får fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig er: C_{maks} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{maks} (t) -2,8 (18 %) og C_{min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos hoftefrakturpasienter, assosiert med deres høyere alder, er fondaparinuks steady-state plasmakonsentrasjon: C_{maks} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) -0,19 (58 %).

Distribusjon

Fondaparinuks distribusjonsvolum er begrenset (7-11 liter). *In vitro* har fondaparinuks høy og spesifikk binding til antitrombin protein med en doseavhengig plasmakonsentrasjonsbinding (98,6 % til 97,0 % i konsentrasjonsområdet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinuks bindes ikke signifikant til andre plasmaproteiner, inkludert platefaktor 4 (PF4).

Ettersom fondaparinuks ikke bindes i vesentlig grad til andre plasmaproteiner enn ATIII, forventes ikke interaksjoner med andre legemidler i form av fortrengning fra bindingssteder.

Biotransformasjon

Selv om det ikke er fullstendig evaluert, er det ingen bevis for fondaparinuks metabolisme og spesielt ingen bevis for dannelse av aktive metabolitter.

Fondaparinuks hemmer ikke CYP450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Det forventes derfor ikke at fondaparinuks interagerer med andre legemidler *in vivo* ved hemming av CYP-mediert metabolisme.

Eliminasjon

Halveringstiden i eliminasjonsfasen ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos unge friske frivillige og ca. 21 timer hos friske eldre personer. Sekstifire til syttisju prosent av fondaparinuks utskilles via nyrene i uforandret form.

Spesielle populasjoner

Barn - Fondaparinuks er ikke undersøkt i denne populasjonen for forebygging av VTE eller for behandling av overfladisk venetrombose eller akutt koronarsyndrom (ACS).

Eldre pasienter - Nyrefunksjonen kan avta med alder og derfor kan eliminasjonshastigheten av fondaparinuks være redusert hos eldre. Hos pasienter > 75 år som gjennomgår ortopediske inngrep var beregnet plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere enn hos pasienter < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon - Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min), er plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere hos pasienter med mild nyresvikt (kreatininclearance 50 til 80 ml/min) og gjennomsnittlig 2 ganger lavere hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30 til 50 ml/min). Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), er plasmaclearance omtrent 5 ganger lavere enn ved normal nyrefunksjon. Tilsvarende verdier for terminal halveringstid var 29 timer ved moderat nedsatt nyrefunksjon, og 72 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Kjønn - Ingen kjønnsforskjeller ble observert etter justering for kroppsvekt.

Rase - Farmakokinetiske forskjeller grunnet rase er ikke studert prospektivt. Studier gjennomført med friske frivillige i Asia (Japan) viste imidlertid ingen forskjell i farmakokinetisk profil sammenlignet med hvite friske frivillige. Tilsvarende ble det ikke funnet forskjeller i plasmaclearance mellom svarte og hvite pasienter som gjennomgikk ortopedisk kirurgi.

Vekt - Plasmaclearance for fondaparinuks øker med kroppsvekt (9 % økning per 10 kg).

Nedsatt leverfunksjon – Etter en enkel, subkutan dose av fondaparinuks ble total (dvs. bundet og fri) C_{max} og AUC redusert med henholdsvis 22 % og 39 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kategori B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Lavere plasmakonsentrasjoner av fondaparinuks ble tilskrevet redusert binding til ATIII sekundært til lavere plasmakonsentrasjoner av ATIII hos personer med nedsatt leverfunksjon, som dermed resulterte i økt renal clearance av fondaparinuks. Følgelig forventes konsentrasjon av fri fondaparinuks å være uendret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig basert på farmakokinetikk.

Farmakokinetikk av fondaparinuks har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekter på reproduksjonstoksitet på grunn av begrenset eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Dersom fondaparinuksnatrium settes til en infusjonspose med 0,9 % saltvann skal blandingen helst infuseres med en gang, men kan også oppbevares ved romtemperatur i inntil 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glassylinder (1 ml) og 27 gauge x 12,7 mm kanyle dekket med en bromobutyl eller klorobutyl elastomer nålestopper.

Arixtra er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter. Det finnes to typer sprøyter:

- sprøyte med blått sprøytetempel og automatisk sikkerhetssystem
- sprøyte med blått sprøytetempel og manuelt sikkerhetssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den subkutane injeksjonen skal administreres på samme måte som med en vanlig sprøyte. Intravenøs administrering skal være via en fungerende intravenøs tilgang enten direkte eller ved å benytte en liten infusjonspose (25 eller 50ml) med 0,9 % saltvann.

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Instruksjon for egenadministrasjon for subkutan injeksjon er angitt i pakningsvedlegget.

Nålebeskyttelsessystemet på Arixtra ferdigfylte sprøyter har et sikkerhetssystem for å beskytte mot nålestikkskader etter injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/001/NO-004/NO

EU/1/02/206/021/NO-023/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato første markedsføringstillatelse: 21. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 21. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arixtra 5 mg/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injeksjonsvæske.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er en klar fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne med akutt dyp venetrombose (DVT) og behandling av akutt lungeemboli (PE), unntatt til hemodynamisk ustabile pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av fondaparinux er 7,5 mg (pasienter med kroppsvekt ≥ 50 , ≤ 100 kg) en gang daglig, gitt som subkutan injeksjon. For pasienter med kroppsvekt < 50 kg, er anbefalt dose 5 mg. For pasienter med kroppsvekt > 100 kg, er anbefalt dose 10 mg.

Behandlingen bør fortsettes i minst 5 dager og inntil tilstrekkelig oral antikoagulasjon er oppnådd (internasjonal normalisert ratio 2 til 3). Samtidig oral antikoagulasjonsbehandling bør startes så snart som mulig og vanligvis innen 72 timer. Gjennomsnittlig varighet av behandling i kliniske studier var 7 dager og klinisk erfaring fra behandling utover 10 dager er begrenset.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter - Dosejustering er ikke nødvendig. Hos pasienter ≥ 75 år bør fondaparinux brukes med forsiktighet da nyrefunksjon reduseres med alder (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon - Fondaparinux bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nyresvikt (se pkt. 4.4).

Det er ingen erfaring fra subgruppen av pasienter med både høy kroppsvekt (> 100 kg) og moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Basert på farmakokinetisk modellering kan en dose på 7,5 mg daglig vurderes etter en initial dose på 10 mg daglig i denne subgruppen (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon - Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da denne pasientgruppen ikke har blitt studert (se pkt 4.4 og 5.2).

Barn - Fondaparinuks er ikke anbefalt til barn under 17 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Fondaparinuks gis som dyp subkutan injeksjon mens pasienten ligger ned. Injeksjonsstedet skal varieres mellom venstre og høyre anterolaterale, og venstre og høyre posterolaterale abdominalvegg. For å unngå tap av legemiddel ved bruk av den ferdigfylte sprøyten, skal ikke luftboblene presses ut av sprøytespissen før bruk. Hele nålens lengde skal settes loddrett inn i en hudfold som løftes mellom tommel og pekefinger; hudfolden holdes under hele injeksjonen.

For ytterligere instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor fondaparinuks eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- pågående klinisk signifikant blødning
- akutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som kreatininclearance < 30 ml/min

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fondaparinuks er kun til subkutan injeksjon. Skal ikke gis intramuskulært.

Det er begrenset erfaring fra behandling med fondaparinuks hos hemodynamisk ustabile pasienter og ingen erfaring hos pasienter som trenger trombolyse, embolektomi eller vena cava filter.

Blødninger

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko, slik som arvelig eller ervervet blødersykdom (eks. platetall < $50 \cdot 10^9/l$), aktivt gastrointestinalt sår eller nylig intrakraniell blødning. Skal også brukes med forsiktighet dersom det er kort tid siden pasienten gjennomgikk kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øye, og hos spesielle pasientgrupper som nevnt under.

Som for andre antikoagulantia, bør fondaparinuks brukes med forsiktighet hos pasienter som nylig har gjennomgått kirurgi (<3 dager) og kun etter at kirurgisk hemostase er etablert.

Midler som kan øke blødningsrisiko bør ikke gis samtidig med fondaparinuks. Dette inkluderer desirudin, fibrinolytiske midler, GP IIb/IIIa reseptorantagonister, heparin, heparinoider eller lavmolekylært heparin (LMWH). Ved behandling av VTE bør det gis samtidig behandling med vitamin K-antagonist i samsvar med opplysningene i pkt. 4.5. Andre platehemmende legemidler (acetylsalisylsyre, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) og NSAIDs bør brukes med forsiktighet. Dersom samtidig administrasjon er nødvendig, skal pasienten ha tett oppfølging og monitorering.

Spinal/epidural anestesi

I motsetning til pasienter som får fondaparinuks som profylakse bør spinal/epidural anestesi ikke brukes ved kirurgiske inngrep hos pasienter som får fondaparinuks for behandling av VTE.

Eldre pasienter

Den eldre pasientpopulasjonen har større blødningsrisiko. Da nyrefunksjon vanligvis reduseres med alderen, kan eldre pasienter utvise redusert eliminering og økt eksponering for fondaparinuks (se pkt. 5.2). Forekomsten av blødninger hos pasienter som fikk anbefalt dose for behandling av DVT og PE og som var < 65 år, 65-75 år og > 75 år var henholdsvis 3,0 %, 4,5% og 6,5 % . Den tilsvarende

forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose enoksaparin for behandling av DVT var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose av UFH for behandling av PE var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Lav kroppsvekt

Klinisk erfaring er begrenset hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet og med en daglig dose på 5 mg i denne populasjonen (se pkt 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Risikoen for blødning øker med økende nyresvikt. Fondaparinuks elimineres hovedsaklig gjennom nyrene. Forekomsten av blødninger hos pasienter som fikk anbefalt regime for behandling av DVT eller PE med normal nyrefunksjon, mild nyresvikt, moderat nyresvikt og alvorlig nyresvikt var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). Den tilsvarende forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose enoksaparin for behandling av DVT var henholdsvis 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) og 11,1 % (2/18,) og forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose av ufraksjonert heparin for behandling av PE var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks er kontraindisert ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingsvarigheten bør ikke overskride det som er evaluert i kliniske studier (gjennomsnittlig 7 dager) (se pkt. 4.2, pkt 4.3 og pkt. 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring fra subgruppen av pasienter med både høy kroppsvekt (> 100 kg) og moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Etter en initial dose på 10 mg daglig, kan en reduksjon av den daglige dosen til 7,5 mg vurderes, basert på farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet da pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har økt blødningsrisiko grunnet manglende koagulasjonsfaktorer (se pkt 4.2).

Pasienter med heparinindusert trombocytopeni

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni (HIT) i anamnesen. Effekt og sikkerhet av fondaparinuks har ikke blitt formelt studert hos pasienter med HIT type II. Fondaparinuks bindes ikke til platefaktor 4 og kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med HIT type II. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om HIT hos pasienter behandlet med fondaparinuks. Til dags dato er det ikke blitt etablert en årsakssammenheng mellom fondaparinuksbehandling og forekomst av HIT.

Lateks allergi

Kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr, naturlig lateksgummi som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos latekssensitive personer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Blødningsrisiko øker ved samtidig bruk av fondaparinuks og midler som kan øke blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

I kliniske studier utført med fondaparinuks, har ikke perorale antikoagulantia (warfarin) interagert med fondaparinukss farmakokinetikk; ved dosen på 10 mg, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke fondaparinuks antikoagulasjonsaktiviteten (INR) til warfarin.

Platehemmere (acetylsalisylsyre), NSAIDs (piroksikam) og digoksin interagerer ikke med farmakokinetikken til fondaparinuks. Ved dosen på 10 mg, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke fondaparinuks blødningstid ved acetylsalisylsyre- eller piroksikambehandling, og heller ikke farmakokinetikken til digoksin ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fondaparinuks hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling på grunn av begrenset eksponering. Fondaparinuks skal ikke forskrives til gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Fondaparinuks skiller ut i morsmelk hos rotter, men det er ukjent hvorvidt fondaparinuks utskilles i human morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med fondaparinuks. Oral absorpsjon hos barnet er imidlertid lite trolig.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av fondaparinuks på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ved bruk av fondaparinuks er blødningskomplikasjoner (ulike steder, inkludert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger). Det bør utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos pasienter med økt risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

Sikkerheten ved bruk av fondaparinuks er vurdert hos 2517 pasienter behandlet med fondaparinuks i gjennomsnittlig 7 dager mot venøs tromboemboli. De mest vanlige bivirkningene var blødningskomplikasjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningene som av utprøver er rapportert som i det minste mulig relatert til fondaparinuks er nedenfor gruppert etter frekvens (svært vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjelden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$), og organsystem etter avtagende alvorlighetsgrad.

Organklasser MedDRA	Bivirkninger hos pasienter behandlet for VTE ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Vanlige:</i> blødning (gastrointestinal, hematuri, hematom, epistakse, hemoptyse, utero-vaginal blødning, hemartrose, øyebldning, purpura, blåmerker) <i>Mindre vanlig:</i> anaemi, trombocytopeni <i>Sjeldne:</i> andre blødning (hepatisk, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), trombocytemi
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Sjeldne:</i> allergisk reaksjon (inkludert svært sjeldne rapporter på angioedem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Sjeldne: økning av ikke-protein-nitrogen (Npn)²</i>
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Mindre vanlig: hodepine</i> <i>Sjeldne: svimmelhet</i>
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Mindre vanlig: kvalme, oppkast</i> <i>Sjeldne: magesmerter</i>
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	<i>Mindre vanlig: unormal leverfunksjon, økning i leverenzymer</i>
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Sjeldne: erytematøst utslett, kløe</i>
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	<i>Mindre vanlig: smerte, ødem</i> <i>Sjeldne: reaksjoner på innstikkstedet</i>

- (1) Isolerte bivirkninger har ikke blitt tatt i betraktning med unntak av de som er medisinsk relevante.
(2) Npn står for ikke-protein-nitrogen som urinstoff, urinsyre, aminosyrer osv.

Det har etter markedsføring vært rapportert om sjeldne tilfeller av gastritt, forstoppelse, diaré og bilirubinemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

4.9 Overdosering

Høyere doser fondaparinuks enn anbefalt kan føre til økt blødningsrisiko. Det er ingen kjent antidot til fondaparinuks.

Overdosering med blødningskomplikasjoner bør medføre seponering av behandlingen og søking etter primær årsak. Initierting av passende behandling, slik som kirurgisk hemostase, blodtransfusjon, ferskfrosset plasma transfusjon og plasmaferese, bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske egenskaper

Fondaparinuks er en syntetisk og selektiv hemmer av aktivert faktor X (Xa). Den antitrombotiske aktiviteten til fondaparinuks er resultat av antitrombin III (antitrombin)-mediert selektiv hemming av faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin, potensiører fondaparinuks (ca 300 ganger) den

endogene nøytraliseringen som antitrombin utøver på faktor Xa. Nøytralisering av faktor Xa avbryter koagulasjonskaskaden og hemmer både dannelse av trombin og utvikling av tromber. Fondaparinuks inaktiverer ikke trombin (aktivert faktor II) og har ingen effekt på blodplatene.

Ved doser brukt til behandling påvirker ikke fondaparinuks i klinisk relevant grad rutine koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (APTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller protrombintid (PT)/internasjonal normalisert ratio (INR), blødningstid eller fibrinolytisk aktivitet. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om forlenget ATTP. Ved høyere doser kan moderate endringer i aPTT forekomme. 10 mg dosen av fondaparinuks, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirker ikke antikoagulasjonsaktiviteten (INR) til warfarin signifikant.

Fondaparinuks kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med heparinindusert trombocytopeni.

Kliniske studier

Det kliniske programmet for behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) med fondaparinuks var designet for å demonstrere effekten av fondaparinuks i behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE). Mer enn 4874 pasienter ble fulgt i kontrollerte fase II og fase III kliniske studier.

Behandling av dyp venetrombose

I en randomisert dobbeltblind klinisk studie ble pasienter med en bekreftet diagnose av akutt symptomatisk DVT behandlet med fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (pasienter med kroppsvekt ≥ 50 , ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvekt > 100 kg) gitt subkutant en gang daglig og sammenlignet med enoksaparinatrium 1 mg/kg gitt subkutant to ganger daglig. Totalt 2192 pasienter ble behandlet; i begge grupper ble pasientene behandlet i minst 5 dager og maksimalt 26 dager (gjennomsnittlig 7 dager). Begge behandlingsgruppene fikk Vitamin K-antagonistterapi, vanligvis startet innen 72 timer etter den første administrasjon av studiemedikament og fortsatt i 90 ± 7 dager, med regelmessige dosejusteringer for å oppnå en INR på 2-3. Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av bekreftet symptomatisk tilbakevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE rapportert opp til dag 97. Behandlingen med fondaparinuks ble vist ikke å være dårligere enn enoksaparin (VTE forekomst hhv. 3,9 % og 4,1 %).

Store blødninger i begynnelsen av behandlingsperioden ble observert hos 1,1 % av fondaparinukspasientene, sammenlignet med 1,2 % av enoksaparinpasientene.

Behandling av lungeemboli

En randomisert, åpen klinisk studie ble gjennomført hos pasienter med akutt symptomatisk lungeemboli. Diagnosen var bekreftet ved objektiv testing (lunge-scanning, pulmonal angiografi eller spiral CT-scanning). Pasienter som trengte trombolyse eller embolectomi eller vena cava filter ble ekskludert. Randomiserte pasienter kunne vært forbehandlet med UFH i løpet av screening fasen, men pasienter behandlet i mer enn 24 timer med terapeutisk dose av antikoagulantia eller med ukontrollert hypertensjon ble ekskludert. Pasientene ble behandlet med fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvekt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvekt > 100 kg) gitt subkutant en gang daglig og sammenlignet med ufraksjonert heparin IV bolus (5000 IU), etterfulgt av kontinuerlig IV infusjon tilpasset til å opprettholde 1,5-2,5 ganger kontrollverdien av aPTT. Totalt 2184 pasienter ble behandlet; begge grupper ble behandlet i minst 5 dager og maksimalt 22 dager (gjennomsnittlig 7 dager). Begge behandlingsgruppene fikk også Vitamin K-antagonistterapi vanligvis startet innen 72 timer etter den første administrasjon av studiemedikament og fortsatt i 90 ± 7 dager, med regelmessige dosejusteringer for å oppnå en INR på 2-3. Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av bekreftet symptomatisk tilbakevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE rapportert opp til dag 97. Behandling med fondaparinuks ble vist ikke å være dårligere enn ufraksjonert heparin (VTE forekomst hhv 3,8 % og 5,0 %).

Store blødninger i begynnelsen av behandlingsperioden ble observert i 1,3 % av fondaparinukspasientene, sammenlignet med 1,1 % av pasientene som fikk ufraksjonert heparin.

Pilotstudie for å vurdere dose og farmakokinetikk av fondaparinuks hos barn med dyp venetrombose

I en åpen studie ble 24 pediatrike pasienter (n=10, alder 1 til ≤ 5 år, vektområde 8-20 kg; n=7, alder 6 til ≤ 12 år, vektområde 17-47 kg og n=7, alder 13 til ≤ 18 år, vektområde 47-130 kg) diagnostisert med dyp venetrombose ved studiestart og fikk administrert fondaparinuks. Majoriteten av pasientene var latinamerikanske (67 %) og 58 % var gutter. Fondaparinuks ble administrert med en startdose på 0,1 mg/kg subkutan en gang daglig og doseringen ble justert til å oppnå toppkonsentrasjon av fondaparinuksnatrium på 0,5 til 1 mg/l etter 4 timer. Median varighet av behandling i denne studien var 3,5 dager. Majoriteten av pasientene (88 %) oppnådde den ønskede konsentrasjonen av fondaparinuks 4 timer etter første dose fondaparinuks. To pasienter rapporterte blødninger under studien. En pasient fikk hypertensiv encefalopati etterfulgt av intrakraniell blødning på dag 5 av behandling, og dette førte til seponering av fondaparinuks. En mindre gastrointestinal blødning ble rapportert hos en annen pasient på dag 5 av behandlingen, og dette førte til midlertidig seponering av fondaparinuks. Det kan ikke trekkes noen konklusjon med tanke på klinisk effekt på bakgrunn av denne ikke-kontrollerte studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til fondaparinuksnatrium er avledet fra fondaparinuks plasma-konsentrasjoner kvantifisert via anti faktor Xa aktivitet. Bare fondaparinuks kan brukes til å kalibrere anti-Xa-analysen (internasjonale standarder for heparin eller LMWH er ikke egnet for denne bruken). Som et resultat av dette er konsentrasjonen av fondaparinuks oppgitt i milligram (mg).

Absorpsjon

Fondaparinuks absorberes raskt og fullstendig etter subkutan administrasjon (absolutt biotilgjengelighet er 100 %). Etter subkutan injeksjon av fondaparinuks 2,5 mg engangsdose hos unge friske individer, nås maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) etter 2 timer. Plasmakonsentrasjoner som er halvparten av de gjennomsnittlige C_{\max} verdiene nås 25 minutter etter injeksjon.

Hos eldre, friske individer, har fondaparinuks lineær farmakokinetikk i intervallet 2 til 8 mg ved subkutan administrasjon. Etter daglig enkeltdosering oppnås steady-state etter 3-4 dager med en 1,3-ganger økning i C_{\max} og AUC.

Gjennomsnittlig (CV%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere for fondaparinuks hos pasienter som gjennomgår hofteprotesekirurgi og som får fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig er: C_{\max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{\max} (t) -2,8 (18 %) og C_{\min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos hoftefrakturpasienter, assosiert med deres høyere alder, er fondaparinuks steady-state plasmakonsentrasjon: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) -0,19 (58 %).

Ved behandling mot DVT og lungeemboli hos pasienter som fikk fondaparinuks 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) og 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gang daglig ga den vektjusterte dosen lik eksponering i alle vektclassene. Gjennomsnittlige (VK%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere hos pasienter med VTE som får fondaparinuks med det foreslåtte doseregimet en gang daglig er: C_{\max} (mg/l)-1,41 (23 %), T_{\max} (h)-2,4 (8 %) og C_{\min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De assosierte 5. og 95. persentilene er 0,97 og 1,92 for C_{\max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 for C_{\min} (mg/l) .

Distribusjon

Fondaparinuks distribusjonsvolum er begrenset (7-11 liter). *In vitro* har fondaparinuks høy og spesifikk binding til antitrombin protein med en doseavhengig plasmakonsentrasjonsbinding (98,6 % til 97,0 % i konsentrasjonsområdet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinuks bindes ikke signifikant til andre plasmaproteiner, inkludert platefaktor 4 (PF4).

Ettersom fondaparinuks ikke bindes i vesentlig grad til andre plasmaproteiner enn antitrombin, forventes ikke interaksjoner med andre legemidler i form av fortrenning fra bindingssteder.

Biotransformasjon

Selv om det ikke er fullstendig evaluert, er det ingen bevis for fondaparinuks metabolisme og spesielt ingen bevis for dannelse av aktive metabolitter.

Fondaparinuks hemmer ikke CYP450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Det forventes derfor ikke at fondaparinuks interagerer med andre legemidler *in vivo* ved hemming av CYP-mediert metabolisme.

Eliminasjon

Halveringstiden i eliminasjonsfasen ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos unge friske frivillige og ca. 21 timer hos friske eldre personer. Sekstifire til syttisju prosent av fondaparinuks utskilles via nyrene i uforandret form.

Spesielle populasjoner

Barn - Det er kun en begrenset mengde data som er tilgjengelig fra pediatrike pasienter (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter - Nyrefunksjonen kan avta med alder og derfor kan eliminasjonshastigheten av fondaparinuks være redusert hos eldre. Hos pasienter > 75 år som gjennomgikk ortopediske inngrep og som fikk fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig, var beregnet plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere enn hos pasienter < 65 år. Et lignende mønster har blitt sett i DVT- og lungeembolipasienter.

Nedsatt nyrefunksjon - Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min) som gjennomgikk ortopediske inngrep og som fikk fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere hos pasienter med mild nyresvikt (kreatininclearance 50 til 80 ml/min) og gjennomsnittlig 2 ganger lavere hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30 til 50 ml/min). Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), er plasmaclearance omtrent 5 ganger lavere enn ved normal nyrefunksjon. Tilsvarende verdier for terminal halveringstid var 29 timer ved moderat nedsatt nyrefunksjon, og 72 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Et lignende mønster har blitt sett i DVT- og lungeembolipasienter.

Vekt - Plasmaclearance for fondaparinuks øker med kroppsvekt (9 % økning per 10 kg).

Kjønn - Ingen kjønnsforskjeller ble observert etter justering for kroppsvekt.

Rase - Farmakokinetiske forskjeller grunnet rase er ikke studert prospektivt. Studier gjennomført med friske frivillige i Asia (Japan) viste imidlertid ingen forskjell i farmakokinetisk profil sammenlignet med hvite friske frivillige. Tilsvarende ble det ikke funnet forskjeller i plasmaclearance mellom svarte og hvite pasienter som gjennomgikk ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunksjon Etter en enkel, subkutan dose av fondaparinuks ble total (dvs. bundet og fri) C_{max} og AUC redusert med henholdsvis 22 % og 39 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kategori B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Lavere plasmakonsentrasjoner av fondaparinuks ble tilskrevet redusert binding til ATIII sekundært til lavere plasmakonsentrasjoner av ATIII hos personer med nedsatt leverfunksjon, som dermed resulterte i økt renal clearance av fondaparinuks. Følgelig forventes konsentrasjon av fri fondaparinuks å være uendret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig basert på farmakokinetikk.

Farmakokinetikk av fondaparinuks har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet. Studier av repetert dosering og reproduksjonstoksisitet

avdekket ingen spesiell risiko, men ga ikke tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende sikkerhetsmarginer grunnet begrenset eksposisjon av dyreartene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, skal dette legemiddelet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glassylinder (1 ml) og 27 gauge x 12,7 mm kanyle dekket med en klorobutyl elastomer nålestopper.

Arixtra 5 mg/0,4 ml er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter. Det finnes to typer sprøyter:

- sprøyte med oransje sprøytetempel og automatisk sikkerhetssystem
- sprøyte med oransje sprøytetempel og manuelt sikkerhetssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den subkutane injeksjonen skal administreres på samme måte som med en vanlig sprøyte.

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Instruksjon for egenadministrasjon er angitt i pakningsvedlegget.

De ferdigfylte Arixtrasprøytene har et nålebeskyttelsessystem for å beskytte mot nålestikkskader etter injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/009/NO-011/NO, 018/NO
EU/1/02/206/027/NO-028/NO, 033/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2002
Dato for siste fornyelse: 21. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 7,5 mg fondaparinuksnatrium i 0,6 ml injeksjonsvæske.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er en klar fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne med akutt dyp venetrombose (DVT) og behandling av akutt lungeemboli (PE), unntatt til hemodynamisk ustabile pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av fondaparinuks er 7,5 mg (pasienter med kroppsvekt ≥ 50 , ≤ 100 kg) en gang daglig, gitt som subkutan injeksjon. For pasienter med kroppsvekt < 50 kg, er anbefalt dose 5 mg. For pasienter med kroppsvekt > 100 kg, er anbefalt dose 10 mg.

Behandlingen bør fortsettes i minst 5 dager og inntil tilstrekkelig oral antikoagulasjon er oppnådd (internasjonal normalisert ratio 2 til 3). Samtidig oral antikoagulasjonsbehandling bør startes så snart som mulig og vanligvis innen 72 timer. Gjennomsnittlig varighet av behandling i kliniske studier var 7 dager og klinisk erfaring fra behandling utover 10 dager er begrenset.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter - Dosejustering er ikke nødvendig. Hos pasienter ≥ 75 år bør fondaparinuks brukes med forsiktighet da nyrefunksjon reduseres med alder (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon - Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nyresvikt (se pkt. 4.4).

Det er ingen erfaring fra subgruppen av pasienter med både høy kroppsvekt (> 100 kg) og moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Basert på farmakokinetisk modellering kan en dose på 7,5 mg daglig vurderes etter en initial dose på 10 mg daglig i denne subgruppen (se pkt. 4.4).

Fondaparinuks bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon - Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da denne pasientgruppen ikke har blitt studert (se pkt 4.4 og 5.2).

Barn - Fondaparinuks er ikke anbefalt til barn under 17 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Fondaparinuks gis som dyp subkutan injeksjon mens pasienten ligger ned. Injeksjonsstedet skal varieres mellom venstre og høyre anterolaterale, og venstre og høyre posterolaterale abdominalvegg. For å unngå tap av legemiddel ved bruk av den ferdigfylte sprøyten, skal ikke luftboblene presses ut av sprøytespissen før bruk. Hele nålens lengde skal settes loddrett inn i en hudfold som løftes mellom tommel og pekefinger; hudfolden holdes under hele injeksjonen.

For ytterligere instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor fondaparinuks eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- pågående klinisk signifikant blødning
- pkutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som kreatininclearance < 30 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fondaparinuks er kun til subkutan injeksjon. Skal ikke gis intramuskulært.

Det er begrenset erfaring fra behandling med fondaparinuks hos hemodynamisk ustabile pasienter og ingen erfaring hos pasienter som trenger trombolyse, embolektomi eller vena cava filter.

Blødninger

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko, slik som arvelig eller ervervet blødersykdom (eks. platetall < $50 \cdot 10^9/l$), aktivt gastrointestinalt sår eller nylig intrakraniell blødning. Skal også brukes med forsiktighet dersom det er kort tid siden pasienten gjennomgikk kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øye, og hos spesielle pasientgrupper som nevnt under.

Som for andre antikoagulantia, bør fondaparinuks brukes med forsiktighet hos pasienter som nylig har gjennomgått kirurgi (<3 dager) og kun etter at kirurgisk hemostase er etablert.

Midler som kan øke blødningsrisiko bør ikke gis samtidig med fondaparinuks. Dette inkluderer desirudin, fibrinolytiske midler, GP IIb/IIIa reseptorantagonister, heparin, heparinoider eller lavmolekylært heparin (LMWH). Ved behandling av VTE bør det gis samtidig behandling med vitamin K-antagonist i samsvar med opplysningene i pkt. 4.5. Andre platehemmende legemidler (acetylsalisylsyre, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) og NSAIDs bør brukes med forsiktighet. Dersom samtidig administrasjon er nødvendig, skal pasienten ha tett oppfølging og monitorering.

Spinal/epidural anestesi

I motsetning til pasienter som får fondaparinuks som profylakse bør spinal/epidural anestesi ikke brukes ved kirurgiske inngrep hos pasienter som får fondaparinuks for behandling av VTE.

Eldre pasienter

Den eldre pasientpopulasjonen har større blødningsrisiko. Da nyrefunksjon vanligvis reduseres med alderen, kan eldre pasienter utvise redusert eliminering og økt eksponering for fondaparinuks (se pkt. 5.2). Forekomsten av blødninger hos pasienter som fikk anbefalt dose for behandling av DVT og PE og som var < 65 år, 65-75 år og > 75 år var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende

forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose enoksaparin for behandling av DVT var respektive 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose av UFH for behandling av PE var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Lav kroppsvekt

Klinisk erfaring er begrenset hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet og med en daglig dose på 5 mg i denne populasjonen (se pkt 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Risikoen for blødning øker med økende nyresvikt. Fondaparinuks elimineres hovedsaklig gjennom nyrene. Forekomsten av blødninger hos pasienter som fikk anbefalt regime for behandling av DVT eller PE med normal nyrefunksjon, mild nyresvikt, moderat nyresvikt og alvorlig nyresvikt var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). Den tilsvarende forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose enoksaparin for behandling av DVT var henholdsvis 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) og 11,1 % (2/18) og forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose av ufraksjonert heparin for behandling av PE var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1% (18/162) og 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks er kontraindisert ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingsvarigheten bør ikke overskride det som er evaluert i kliniske studier (gjennomsnittlig 7 dager) (se pkt. 4.2, pkt 4.3 og pkt. 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring fra subgruppen av pasienter med både høy kroppsvekt (> 100 kg) og moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Etter en initial dose på 10 mg daglig, kan en reduksjon av den daglige dosen til 7,5 mg vurderes, basert på farmakokinetisk modellering (se punkt 4.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet da pasienter med alvorlig nedsatt leversfunksjon har økt blødningsrisiko grunnet manglende koagulasjonsfaktorer (se pkt 4.2).

Pasienter med heparinindusert trombocytopeni

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni (HIT) i anamnesen. Effekt og sikkerhet av fondaparinuks har ikke blitt formelt studert hos pasienter med HIT type II. Fondaparinuks bindes ikke til platefaktor 4 og kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med HIT type II. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om HIT hos pasienter behandlet med fondaparinuks. Til dags dato er det ikke blitt etablert en årsakssammenheng mellom fondaparinuksbehandling og forekomst av HIT.

Lateks allergi

Kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr, naturlig lateksgummi som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos latekssensitive personer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Blødningsrisiko øker ved samtidig bruk av fondaparinuks og legemidler som kan øke blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

I kliniske studier utført med fondaparinuks, har ikke perorale antikoagulantia (warfarin) interagert med fondaparinukss farmakokinetikk; ved dosen på 10 mg, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke fondaparinuks antikoagulasjonsaktiviteten (INR) til warfarin.

Platehemmere (acetylsalisylsyre), NSAIDs (piroksikam) og digoksin interagerer ikke med farmakokinetikken til fondaparinuks. Ved dosen på 10 mg, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke fondaparinuks blødningsstid ved acetylsalisylsyre- eller piroksikambehandling, og heller ikke farmakokinetikken til digoksin ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fondaparinuks hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling på grunn av begrenset eksponering. Fondaparinuks skal ikke forskrives til gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Fondaparinuks skilles ut i morsmelk hos rotter, men det er ukjent hvorvidt fondaparinuks utskilles i human morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med fondaparinuks. Oral absorpsjon hos barnet er imidlertid lite trolig.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av fondaparinuks på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ved bruk av fondaparinuks er blødningskomplikasjoner (ulike steder, inkludert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger). Det bør utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos pasienter med økt risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

Sikkerheten ved bruk av fondaparinuks er vurdert hos 2517 pasienter behandlet med fondaparinuks i gjennomsnittlig 7 dager mot venøs tromboemboli. De mest vanlige bivirkningene var blødningskomplikasjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningene som av utprøver er rapportert som i det minste mulig relatert til fondaparinuks er nedenfor gruppert etter frekvens (svært vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjelden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$), og organsystem etter avtagende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem MedDRA	Bivirkninger hos pasienter behandlet for VTE ¹
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Vanlige:</i> blødning (gastrointestinal, hematuri, hematom, epistakse, hemoptyse, utero-vaginal blødning, hemartrose, øyebldning, purpura, blåmerker) <i>Mindre vanlig:</i> anaemi, trombocytopeni <i>Sjeldne:</i> andre blødning (hepatisk, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), trombocytemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Sjeldne:</i> allergisk reaksjon (inkludert svært sjeldne rapporter på angioedem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Sjeldne: økning av ikke-protein-nitrogen (Npn)²</i>
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Mindre vanlig: hodepine</i> <i>Sjeldne: svimmelhet</i>
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Mindre vanlig: kvalme, oppkast</i> <i>Sjeldne: magesmerter</i>
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	<i>Mindre vanlig: unormal leverfunksjon, økning i leverenzymmer</i>
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Sjeldne: erytematøst utslett, kløe</i>
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	<i>Mindre vanlig: smerte, ødem</i> <i>Sjeldne: reaksjoner på innstikkstedet</i>

- (1) Isolerte bivirkninger har ikke blitt tatt i betraktning med unntak av de som er medisinsk relevante.
(2) Npn står for ikke-protein-nitrogen som urinstoff, urinsyre, aminosyrer osv.

Det har etter markedsføring vært rapportert sjeldne tilfeller av gastritt, forstoppelse, diaré og bilirubinemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V**.

4.9 Overdosering

Høyere doser fondaparinuks enn anbefalt kan føre til økt blødningsrisiko. Det er ingen kjent antidot til fondaparinuks.

Overdosering med blødningskomplikasjoner bør medføre seponering av behandlingen og søking etter primær årsak. Initierting av passende behandling, slik som kirurgisk hemostase, blodtransfusjon, ferskfrosset plasma transfusjon, og plasmaferese, bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske egenskaper

Fondaparinuks er en syntetisk og selektiv hemmer av aktivert faktor X (Xa). Den antitrombotiske aktiviteten til fondaparinuks er resultat av antitrombin III (antitrombin)-mediert selektiv hemming av faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin, potensierer fondaparinuks (ca 300 ganger) den endogene nøytraliseringen som antitrombin utøver på faktor Xa. Nøytralisering av faktor Xa avbryter

koagulasjonskaskaden og hemmer både dannelse av trombin og utvikling av tromber. Fondaparinuks inaktiverer ikke trombin (aktivert faktor II) og har ingen effekt på blodplatene.

Ved doseringer brukt til behandling påvirker ikke fondaparinuks i klinisk relevant grad rutine koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (APTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller protrombintid (PT)/internasjonal normalisert ratio (INR), blødningstid eller fibrinolytisk aktivitet. Ved høyere doser kan moderate endringer i aPTT forekomme. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om forlenget ATTP. 10 mg dosen av fondaparinuks, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke antikoagulasjonsaktiviteten (INR) til warfarin signifikant.

Fondaparinuks kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med heparinindusert trombocytopeni.

Kliniske studier

Det kliniske programmet for behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) med fondaparinuks var designet for å demonstrere effekten av fondaparinuks i behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE). Mer enn 4874 pasienter ble fulgt i kontrollerte fase II og fase III kliniske studier.

Behandling av dyp venetrombose

I en randomisert dobbeltblind klinisk studie ble pasienter med en bekreftet diagnose av akutt symptomatisk DVT behandlet med fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (pasienter med kroppsvekt ≥ 50 , ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvekt > 100 kg) gitt subkutant en gang daglig sammenlignet med enoksaparinatrium 1 mg/kg gitt subkutant to ganger daglig. Totalt 2192 pasienter ble behandlet; i begge grupper ble pasientene behandlet i minst 5 dager og maksimalt 26 dager (gjennomsnittlig 7 dager). Begge behandlingsgruppene fikk Vitamin K-antagonistterapi, vanligvis startet innen 72 timer etter den første administrasjon av studiemedikament og fortsatt i 90 ± 7 dager, med regelmessige dosejusteringer for å oppnå en INR på 2-3. Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av bekreftet symptomatisk tilbakevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE rapportert opp til dag 97. Behandlingen med fondaparinuks ble vist ikke å være dårligere enn enoksaparin (VTE forekomst hhv. 3,9 % og 4,1 %).

Store blødninger i begynnelsen av behandlingsperioden ble observert hos 1,1 % av fondaparinukspasientene, sammenlignet med 1,2 % av enoksaparinpasientene.

Behandling av lungeemboli

En randomisert, åpen klinisk studie ble gjennomført hos pasienter med akutt symptomatisk lungeemboli. Diagnosen var bekreftet ved objektiv testing (lunge-scanning, pulmonal angiografi eller spiral CT-scanning). Pasienter som trengte trombolyse eller embolectomi eller vena cava filter ble ekskludert. Randomiserte pasienter kunne vært forbehandlet med UFH i løpet av screening fasen, men pasienter behandlet i mer enn 24 timer med terapeutisk dose av antikoagulantia eller med ukontrollert hypertensjon ble ekskludert. Pasientene ble behandlet med fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvekt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvekt > 100 kg) gitt subkutant en gang daglig og sammenlignet med ufraksjonert heparin IV bolus (5000 IU), etterfulgt av kontinuerlig IV infusjon tilpasset til å opprettholde 1,5-2,5 ganger kontrollverdien av aPTT. Totalt 2184 pasienter ble behandlet; begge grupper ble behandlet i minst 5 dager og maksimalt 22 dager (gjennomsnittlig 7 dager). Begge behandlingsgruppene fikk også Vitamin K-antagonistterapi vanligvis startet innen 72 timer etter den første administrasjon av studiemedikament og fortsatt i 90 ± 7 dager, med regelmessige dosejusteringer for å oppnå en INR på 2-3. Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av bekreftet symptomatisk tilbakevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE rapportert opp til dag 97. Behandling med fondaparinuks ble vist ikke å være dårligere enn ufraksjonert heparin (VTE forekomst hhv 3,8 % og 5,0 %).

Store blødninger i begynnelsen av behandlingsperioden ble observert i 1,3 % av fondaparinukspasientene, sammenlignet med 1,1 % av pasientene som fikk ufraksjonert heparin.

Pilotstudie for å vurdere dose og farmakokinetikk av fondaparinuks hos barn med dyp venetrombose

I en åpen studie ble 24 pediatriske pasienter (n=10, alder 1 til ≤ 5 år, vektområde 8-20 kg; n=7, alder 6 til ≤ 12 år, vektområde 17-47 kg og n=7, alder 13 til ≤ 18 år, vektområde 47-130 kg) diagnostisert med dyp venetrombose ved studiestart og fikk administrert fondaparinuks. Majoriteten av pasientene var latinamerikanske (67 %) og 58 % var gutter. Fondaparinuks ble administrert med en startdose på 0,1 mg/kg subkutan en gang daglig og doseringen ble justert til å oppnå toppkonsentrasjon av fondaparinuksnatrium på 0,5 til 1 mg/l etter 4 timer. Median varighet av behandling i denne studien var 3,5 dager. Majoriteten av pasientene (88 %) oppnådde den ønskede konsentrasjonen av fondaparinuks 4 timer etter første dose fondaparinuks. To pasienter rapporterte blødninger under studien. En pasient fikk hypertensiv encefalopati etterfulgt av intrakraniell blødning på dag 5 av behandling, og dette førte til seponering av fondaparinuks. En mindre gastrointestinal blødning ble rapportert hos en annen pasient på dag 5 av behandlingen, og dette førte til midlertidig seponering av fondaparinuks. Det kan ikke trekkes noen konklusjon med tanke på klinisk effekt på bakgrunn av denne ikke-kontrollerte studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til fondaparinuksnatrium er avledet fra fondaparinuks plasmakonsentrasjoner kvantifisert via anti faktor Xa aktivitet. Bare fondaparinuks kan brukes til å kalibrere anti-Xa-analysen (internasjonale standarder for heparin eller LMWH er ikke egnet for denne bruken). Som et resultat av dette er konsentrasjonen av fondaparinuks oppgitt i milligram (mg).

Absorpsjon

Fondaparinuks absorberes raskt og fullstendig etter subkutan administrasjon (absolutt biotilgjengelighet er 100 %). Etter subkutan injeksjon av fondaparinuks 2,5 mg engangsdose hos unge friske individer, nås maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) etter 2 timer. Plasmakonsentrasjoner som er halvparten av de gjennomsnittlige C_{\max} verdiene nås 25 minutter etter injeksjon.

Hos eldre, friske individer, har fondaparinuks lineær farmakokinetikk i intervallet 2 til 8 mg ved subkutan administrasjon. Etter daglig enkeltdosering oppnås steady-state etter 3-4 dager med en 1,3-ganger økning i C_{\max} og AUC.

Gjennomsnittlig (CV%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere for fondaparinuks hos pasienter som gjennomgår hofteprotesekirurgi og som får fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig er: C_{\max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{\max} (t) -2,8 (18 %) og C_{\min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos hoftefrakturpasienter, assosiert med deres høyere alder, er fondaparinuks steady-state plasmakonsentrasjon: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) -0,19 (58 %).

Ved behandling mot DVT og lungeemboli hos pasienter som fikk fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvekt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) og 10 mg (kroppsvekt > 100 kg) en gang daglig, ga den vektjusterte dosen lik eksponering i alle vektclassene. Gjennomsnittlig (VK%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere hos pasienter med VTE som får fondaparinuks med det foreslåtte doseregimet en gang daglig er: C_{\max} (mg/l)-1,41 (23 %), T_{\max} (h)-2,4 (8 %) og C_{\min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De assosierte 5. og 95. persentilene er 0,97 og 1,92 for C_{\max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 for C_{\min} (mg/l) .

Distribusjon

Fondaparinuks distribusjonsvolum er begrenset (7-11 liter). *In vitro* har fondaparinuks høy og spesifikk binding til antitrombin protein med en doseavhengig plasmakonsentrasjonsbinding (98,6 % til 97,0 % i konsentrasjonsområdet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinuks bindes ikke signifikant til andre plasmaproteiner, inkludert platefaktor 4 (PF4).

Ettersom fondaparinuks ikke bindes i vesentlig grad til andre plasmaproteiner enn antitrombin, forventes ikke interaksjoner med andre legemidler i form av fortregning fra bindingssteder.

Biotransformasjon

Selv om det ikke er fullstendig evaluert, er det ingen bevis for fondaparinuks metabolisme og spesielt ingen bevis for dannelse av aktive metabolitter.

Fondaparinuks hemmer ikke CYP450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Det forventes derfor ikke at Fondaparinuks interagerer med andre legemidler *in vivo* ved hemming av CYP-mediert metabolisme.

Eliminasjon

Halveringstiden i eliminasjonsfasen ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos unge friske frivillige og ca. 21 timer hos friske eldre personer. Sekstifire til syttisju prosent av fondaparinuks utskilles via nyrene i uforandret form.

Spesielle populasjoner:

Barn - Det er kun en begrenset mengde data som er tilgjengelig fra pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter - Nyrefunksjonen kan avta med alder og derfor kan eliminasjonshastigheten av fondaparinuks være redusert hos eldre. Hos pasienter > 75 år som gjennomgikk ortopediske inngrep og som fikk fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig, var beregnet plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere enn hos pasienter < 65 år. Et lignende mønster har blitt sett i DVT- og lungeembolipasienter.

Nedsatt nyrefunksjon - Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min) som gjennomgikk ortopediske inngrep og som fikk fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere hos pasienter med mild nyresvikt (kreatininclearance 50 til 80 ml/min) og gjennomsnittlig 2 ganger lavere hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30 til 50 ml/min). Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), er plasmaclearance omtrent 5 ganger lavere enn ved normal nyrefunksjon. Tilsvarende verdier for terminal halveringstid var 29 timer ved moderat nedsatt nyrefunksjon, og 72 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Et lignende mønster har blitt sett i DVT- og lungeembolipasienter.

Vekt - Plasmaclearance for fondaparinuks øker med kroppsvekt (9 % økning per 10 kg).

Kjønn - Ingen kjønnsforskjeller ble observert etter justering for kroppsvekt.

Rase - Farmakokinetiske forskjeller grunnet rase er ikke studert prospektivt. Studier gjennomført med friske frivillige i Asia (Japan) viste imidlertid ingen forskjell i farmakokinetisk profil sammenlignet med hvite friske frivillige. Tilsvarende ble det ikke funnet forskjeller i plasmaclearance mellom svarte og hvite pasienter som gjennomgikk ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunksjon - Etter en enkel, subkutan dose av fondaparinuks ble total (dvs. bundet og fri) C_{max} og AUC redusert med henholdsvis 22 % og 39 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kategori B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Lavere plasmakonsentrasjoner av fondaparinuks ble tilskrevet redusert binding til ATIII sekundært til lavere plasmakonsentrasjoner av ATIII hos personer med nedsatt leverfunksjon, som dermed resulterte i økt renal clearance av fondaparinuks. Følgelig forventes konsentrasjon av fri fondaparinuks å være uendret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig basert på farmakokinetikk.

Farmakokinetikk av fondaparinuks har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet. Studier av repetert dosering og reproduksjonstoksisitet

avdekket ingen spesiell risiko, men ga ikke tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende sikkerhetsmarginer grunnet begrenset eksposisjon av dyreartene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, skal dette legemiddelet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glassylinder (1 ml) og 27 gauge x 12,7 mm kanyle dekket med en klorobutyl elastomer nålestopper.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter. Det finnes to typer sprøyter:

- sprøyte med magenta sprøytetempel og automatisk sikkerhetssystem
- sprøyte med magenta sprøytetempel og manuelt sikkerhetssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den subkutane injeksjonen skal administreres på samme måte som med en vanlig sprøyte.

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Instruksjon for egenadministrasjon er angitt i pakningsvedlegget.

De ferdigfylte Arixtrasprøytene har et nålebeskyttelsessystem for å beskytte mot nålestikkskader etter injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/012/NO-014/NO, 019/NO

EU/1/02/206/029/NO-030/NO, 034/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 21. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arixtra 10 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 mg fondaparinuksnatrium i 0,8 ml injeksjonsvæske.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er en klar fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av voksne med akutt dyp venetrombose (DVT) og behandling av akutt lungeemboli (PE), unntatt til hemodynamisk ustabile pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av fondaparinuks er 7,5 mg (pasienter med kroppsvekt ≥ 50 , ≤ 100 kg) en gang daglig, gitt som subkutan injeksjon. For pasienter med kroppsvekt < 50 kg, er anbefalt dose 5 mg. For pasienter med kroppsvekt > 100 kg, er anbefalt dose 10 mg.

Behandlingen bør fortsettes i minst 5 dager og inntil tilstrekkelig oral antikoagulasjon er oppnådd (internasjonal normalisert ratio 2 til 3). Samtidig oral antikoagulasjonsbehandling bør startes så snart som mulig og vanligvis innen 72 timer. Gjennomsnittlig varighet av behandling i kliniske studier var 7 dager og klinisk erfaring fra behandling utover 10 dager er begrenset.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter - Dosejustering er ikke nødvendig. Hos pasienter ≥ 75 år bør fondaparinuks brukes med forsiktighet da nyrefunksjon reduseres med alder (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon - Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nyresvikt (se pkt. 4.4).

Det er ingen erfaring fra subgruppen av pasienter med både høy kroppsvekt (> 100 kg) og moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Basert på farmakokinetisk kan en dose på 7,5 mg daglig vurderes etter en initial dose på 10 mg daglig i denne subgruppen (se pkt. 4.4).

Fondaparinuks bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon - Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da denne pasientgruppen ikke har blitt studert (se pkt 4.4 og 5.2).

Barn - Fondaparinuks er ikke anbefalt til barn under 17 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Fondaparinuks gis som dyp subkutan injeksjon mens pasienten ligger ned. Injeksjonsstedet skal varieres mellom venstre og høyre anterolaterale, og venstre og høyre posterolaterale abdominalvegg. For å unngå tap av legemiddel ved bruk av den ferdigfylte sprøyten, skal ikke luftboblene presses ut av sprøytespissen før bruk. Hele nålens lengde skal settes loddrett inn i en hudfold som løftes mellom tommel og pekefinger; hudfolden holdes under hele injeksjonen.

For ytterligere instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor fondaparinuks eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- pågående klinisk signifikant blødning
- akutt bakteriell endokarditt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon definert som kreatininclearance < 30 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fondaparinuks er kun til subkutan injeksjon. Skal ikke gis intramuskulært.

Det er begrenset erfaring fra behandling med fondaparinuks hos hemodynamisk ustabile pasienter og ingen erfaring hos pasienter som trenger trombolyse, embolektomi eller vena cava filter.

Blødninger

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko, slik som arvelig eller ervervet blødersykdom (eks. platetall < $50 \cdot 10^9/l$), aktivt gastrointestinalt sår eller nylig intrakraniell blødning. Skal også brukes med forsiktighet dersom det er kort tid siden pasienten gjennomgikk kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øye, og hos spesielle pasientgrupper som nevnt under.

Som for andre antikoagulantia, bør fondaparinuks brukes med forsiktighet hos pasienter som nylig har gjennomgått kirurgi (<3 dager) og kun etter at kirurgisk hemostase er etablert.

Midler som kan øke blødningsrisiko bør ikke gis samtidig med fondaparinuks. Dette inkluderer desirudin, fibrinolytiske midler, GP IIb/IIIa reseptorantagonister, heparin, heparinoider eller lavmolekylært heparin (LMWH). Ved behandling av VTE bør det gis samtidig behandling med vitamin K-antagonist i samsvar med opplysningene i pkt. 4.5. Andre platehemmende legemidler (acetylsalisylsyre, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) og NSAIDs bør brukes med forsiktighet. Dersom samtidig administrasjon er nødvendig, skal pasienten ha tett oppfølging og monitorering.

Spinal/epidural anestesi

I motsetning til pasienter som får fondaparinuks som profylakse bør spinal/epidural anestesi ikke brukes ved kirurgiske inngrep hos pasienter som får fondaparinuks for behandling av VTE.

Eldre pasienter

Den eldre pasientpopulasjonen har større blødningsrisiko. Da nyrefunksjon vanligvis reduseres med alderen, kan eldre pasienter utvise redusert eliminering og økt eksponering for fondaparinuks (se pkt. 5.2). Forekomsten av blødninger hos pasienter som fikk anbefalt dose for behandling av DVT og PE og som var <65 år, 65-75 år og >75 år var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende

forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dose enoksaparin for behandling av DVT var respektive 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens insidensen hos pasienter som fikk anbefalt dosering av UFH for behandling av PE var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Lav kroppsvekt

Klinisk erfaring er begrenset hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg. Fondaparinuks bør brukes med forsiktighet og med en daglig dose på 5 mg i denne populasjonen (se pkt 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Risikoen for blødning øker med økende nyresvikt. Fondaparinuks elimineres hovedsaklig gjennom nyrene. Forekomsten av blødninger hos pasienter som fikk anbefalt regime for behandling av DVT eller PE med normal nyrefunksjon, mild nyresvikt, moderat nyresvikt og alvorlig nyresvikt var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). Den tilsvarende forekomsten hos pasienter som fikk den anbefalte dosen enoksaparin for behandling av DVT var henholdsvis 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) og 11,1 % (2/18) og forekomsten hos pasienter som fikk anbefalt dosering av ufraksjonert heparin for behandling av PE var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks er kontraindisert ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/ml). Behandlingsvarigheten bør ikke overskride det som er evaluert i kliniske studier (gjennomsnittlig 7 dager) (se pkt. 4.2, pkt 4.3 og pkt. 5.2).

Det er ingen klinisk erfaring fra subgruppen av pasienter med både høy kroppsvekt (> 100 kg) og moderat nyresvikt (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Etter en initial dose på 10 mg daglig, kan en reduksjon av den daglige dosen til 7,5 mg vurderes, basert på farmakokinetisk modellering (se punkt 4.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Bruk av fondaparinuks bør brukes med forsiktighet da pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har økt blødningsrisiko grunnet manglende koagulasjonsfaktorer (se pkt 4.2).

Pasienter med heparinindusert trombocytopeni

Fondaparinuks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni (HIT) i anamnesen. Effekt og sikkerhet av fondaparinuks har ikke vært formelt studert hos pasienter med HIT type II. Fondaparinuks bindes ikke til platefaktor 4 og kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med HIT type II. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om HIT hos pasienter behandlet med fondaparinuks. Til dags dato er det ikke blitt etablert en årsakssammenheng mellom fondaparinuksbehandling og forekomst av HIT.

Lateks allergi

Kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr, naturlig lateksgummi som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos latekssensitive personer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Blødningsrisiko øker ved samtidig bruk av fondaparinuks og legemidler som kan øke blødningsrisiko (se pkt. 4.4)

I kliniske studier utført med fondaparinuks, har ikke perorale antikoagulantia (warfarin) interagert med fondaparinukss farmakokinetikk; ved dosen på 10 mg, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke fondaparinuks antikoagulasjonsaktiviteten (INR) til warfarin.

Platehemmere (acetylsalisylsyre), NSAIDs (piroksikam) og digoksin interagerer ikke med farmakokinetikken til fondaparinuks. Ved dosen på 10 mg, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke fondaparinuks blødningsstid ved acetylsalisylsyre- eller piroksikambehandling, og heller ikke farmakokinetikken til digoksin ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fondaparinuks hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling på grunn av begrenset eksponering. Fondaparinuks skal ikke forskrives til gravide kvinner, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Fondaparinuks skilles ut i morsmelk hos rotter, men det er ukjent hvorvidt fondaparinuks utskilles i human morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med fondaparinuks. Oral absorpsjon hos barnet er imidlertid lite trolig.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av fondaparinuks på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viser ingen påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ved bruk av fondaparinuks er blødningskomplikasjoner (ulike steder, inkludert sjeldne tilfeller av intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger). Det bør utvises forsiktighet ved bruk av fondaparinuks hos pasienter med økt risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

Sikkerheten ved bruk av fondaparinuks er vurdert hos 2517 pasienter behandlet med fondaparinuks i gjennomsnittlig 7 dager mot venøs tromboemboli. De mest vanlige bivirkningene var blødningskomplikasjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningene som av utprøver er rapportert som i det minste mulig relatert til fondaparinuks er nedenfor gruppert etter frekvens (svært vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjelden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$), og organsystem etter avtagende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem MedDRA	Bivirkninger hos pasienter behandlet for VTE¹
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Vanlige:</i> blødning (gastrointestinal, hematuri, hematom, epistakse, hemoptyse, utero-vaginal blødning, hemartrose, øyeblikning, purpura, blåmerker) <i>Mindre vanlig:</i> anaemi, trombocytopeni <i>Sjeldne:</i> andre blødning (hepatisk, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), trombocytemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Sjeldne:</i> allergisk reaksjon (inkludert svært sjeldne rapporter på angioedem, anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner)

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Sjeldne: økning av ikke-protein-nitrogen (Npn)²</i>
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Mindre vanlig: hodepine Sjeldne: svimmelhet</i>
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Mindre vanlig: kvalme, oppkast Sjeldne: magesmerter</i>
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	<i>Mindre vanlig: unormal leverfunksjon, økning i leverenzymmer</i>
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Sjeldne: erytematøst utslett, kløe</i>
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	<i>Mindre vanlig: smerte, ødem Sjeldne: reaksjoner på innstikkstedet</i>

- (1) Isolerte bivirkninger har ikke blitt tatt i betraktning med unntak av de som er medisinsk relevante.
(2) Npn står for ikke-protein-nitrogen som urinstoff, urinsyre, aminosyrer osv.

Det har etter markedsføring vært rapportert sjeldne tilfeller av gastritt, forstoppelse, diaré og bilirubinemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

4.9 Overdosering

Høyere doser fondaparinuks enn anbefalt kan føre til økt blødningsrisiko. Det er ingen kjent antidot til fondaparinuks.

Overdosering med blødningskomplikasjoner bør medføre seponering av behandlingen og søking etter primær årsak. Initierting av passende behandling, slik som kirurgisk hemostase, blodtransfusjon, ferskfrosset plasma transfusjon, og plasmaferese, bør overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler.
ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske egenskaper

Fondaparinuks er en syntetisk og selektiv hemmer av aktivert faktor X (Xa). Den antitrombotiske aktiviteten til fondaparinuks er resultat av antitrombin III (antitrombin)-mediert selektiv hemming av faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin, potensierer fondaparinuks (ca 300 ganger) den endogene nøytraliseringen som antitrombin utøver på faktor Xa. Nøytralisering av faktor Xa avbryter

koagulasjonskaskaden og hemmer både dannelse av trombin og utvikling av tromber. Fondaparinuks inaktiverer ikke trombin (aktivert faktor II) og har ingen effekt på blodplatene.

Ved doseringer brukt til behandling påvirker ikke fondaparinuks i klinisk relevant grad rutine koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (APTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller protrombintid (PT)/internasjonal normalisert ratio (INR), blødningstid eller fibrinolytisk aktivitet. Ved høyere doser kan moderate endringer i aPTT forekomme. Det er imidlertid mottatt sjeldne spontanrapporter om forlenget ATTP. 10 mg dosen av fondaparinuks, som ble brukt i interaksjonsstudiene, påvirket ikke antikoagulasjonsaktiviteten (INR) til warfarin signifikant.

Fondaparinuks kryssreagerer ikke med serum fra pasienter med heparinindusert trombocytopeni.

Kliniske studier

Det kliniske programmet for behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) med fondaparinuks var designet for å demonstrere effekten av fondaparinuks i behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE). Mer enn 4874 pasienter ble fulgt i kontrollerte fase II og fase III kliniske studier.

Behandling av dyp venetrombose

I en randomisert dobbeltblind klinisk studie ble pasienter med en bekreftet diagnose av akutt symptomatisk DVT behandlet med fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (pasienter med kroppsvekt ≥ 50 , ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvekt >100 kg) gitt subkutant en gang daglig sammenlignet med enoksaparinatrium 1 mg/kg gitt subkutant to ganger daglig. Totalt 2192 pasienter ble behandlet; i begge grupper ble pasientene behandlet i minst 5 dager og maksimalt 26 dager (gjennomsnittlig 7 dager). Begge behandlingsgruppene fikk Vitamin K-antagonistterapi, vanligvis startet innen 72 timer etter den første administrasjon av studiemedikament og fortsatt i 90 ± 7 dager, med regelmessige dosejusteringer for å oppnå en INR på 2-3. Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av bekreftet symptomatisk tilbakevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE rapportert opp til dag 97. Behandlingen med fondaparinuks ble vist ikke å være dårligere enn enoksaparin (VTE forekomst hhv. 3,9 % og 4,1 %).

Store blødninger i begynnelsen av behandlingsperioden ble observert hos 1,1 % av fondaparinukspasientene, sammenlignet med 1,2 % av enoksaparinpasientene.

Behandling av lungeemboli

En randomisert, åpen klinisk studie ble gjennomført hos pasienter med akutt symptomatisk lungeemboli. Diagnosen var bekreftet ved objektiv testing (lunge-scanning, pulmonal angiografi eller spiral CT-scanning). Pasienter som trengte trombolyse eller embolectomi eller vena cava filter ble ekskludert. Randomiserte pasienter kunne vært forbehandlet med UFH i løpet av screening fasen, men pasienter behandlet i mer enn 24 timer med terapeutisk dose av antikoagulantia eller med ukontrollert hypertensjon ble ekskludert. Pasientene ble behandlet med fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvekt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvekt > 100 kg) gitt subkutant en gang daglig sammenlignet med ufraksjonert heparin IV bolus (5000 IU), etterfulgt av kontinuerlig IV infusjon tilpasset til å opprettholde 1,5-2,5 ganger kontrollverdien av aPTT. Totalt 2184 pasienter ble behandlet; begge grupper ble behandlet i minst 5 dager og maksimalt 22 dager (gjennomsnittlig 7 dager). Begge behandlingsgruppene fikk også Vitamin K-antagonistterapi vanligvis startet innen 72 timer etter den første administrasjon av studiemedikament og fortsatt i 90 ± 7 dager, med regelmessige dosejusteringer for å oppnå en INR på 2-3. Det primære effektendepunktet var kombinasjonen av bekreftet symptomatisk tilbakevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE rapportert opp til dag 97. Behandling med fondaparinuks ble vist ikke å være dårligere enn ufraksjonert heparin (VTE forekomst hhv 3,8 % og 5,0 %).

Store blødninger i begynnelsen av behandlingsperioden ble observert i 1,3 % av fondaparinukspasientene, sammenlignet med 1,1 % av pasientene som fikk ufraksjonert heparin.

Pilotstudie for å vurdere dose og farmakokinetikk av fondaparinuks hos barn med dyp

venetrombose

I en åpen studie ble 24 pediatrike pasienter (n=10, alder 1 til ≤ 5 år, vektområde 8-20 kg; n=7, alder 6 til ≤ 12 år, vektområde 17-47 kg og n=7, alder 13 til ≤ 18 år, vektområde 47-130 kg) diagnostisert med dyp venetrombose ved studiestart og fikk administrert fondaparinuks. Majoriteten av pasientene var latinamerikanske (67 %) og 58 % var gutter. Fondaparinuks ble administrert med en startdose på 0,1 mg/kg subkutan en gang daglig og doseringen ble justert til å oppnå toppkonsentrasjon av fondaparinuksnatrium på 0,5 til 1 mg/l etter 4 timer. Median varighet av behandling i denne studien var 3,5 dager. Majoriteten av pasientene (88 %) oppnådde den ønskede konsentrasjonen av fondaparinuks 4 timer etter første dose fondaparinuks. To pasienter rapporterte blødninger under studien. En pasient fikk hypertensiv encefalopati etterfulgt av intrakraniell blødning på dag 5 av behandling, og dette førte til seponering av fondaparinuks. En mindre gastrointestinal blødning ble rapportert hos en annen pasient på dag 5 av behandlingen, og dette førte til midlertidig seponering av fondaparinuks. Det kan ikke trekkes noen konklusjon med tanke på klinisk effekt på bakgrunn av denne ikke-kontrollerte studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til fondaparinuksnatrium er avledet fra fondaparinuks plasmakonsentrasjoner kvantifisert via anti faktor Xa-aktivitet. Bare fondaparinuks kan brukes til å kalibrere anti-Xa analysen (internasjonale standarder for heparin eller LMWH er ikke egnet for denne bruken). Som et resultat av dette er konsentrasjonen av fondaparinuks oppgitt i milligram (mg).

Absorpsjon

Fondaparinuks absorberes raskt og fullstendig etter subkutan administrasjon (absolutt biotilgjengelighet er 100 %). Etter subkutan injeksjon av fondaparinuks 2,5 mg engangsdose hos unge friske individer, nås maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig $C_{max} = 0,34$ mg/l) etter 2 timer. Plasmakonsentrasjoner som er halvparten av de gjennomsnittlige C_{max} verdiene nås 25 minutter etter injeksjon.

Hos eldre, friske individer, har fondaparinuks lineær farmakokinetikk i intervallet 2 til 8 mg ved subkutan administrasjon. Etter daglig enkeltdosering oppnås steady-state etter 3-4 dager med en 1,3-ganger økning i C_{max} og AUC.

Gjennomsnittlig (CV%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere for fondaparinuks hos pasienter som gjennomgår hofteprotesekirurgi og som får fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig er: C_{maks} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{maks} (t) -2,8 (18 %) og C_{min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos hoftefrakturpasienter, assosiert med deres høyere alder, er fondaparinuks steady-state plasmakonsentrasjon: C_{maks} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) -0,19 (58 %).

Ved behandling mot DVT og lungeemboli hos pasienter som fikk fondaparinuks 5 mg (kroppsvekt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvekt ≥50 kg, ≤100 kg) og 10 mg (kroppsvekt >100 kg) en gang daglig, ga den vektjusterte dosen lik eksponering i alle vektclassene. Gjennomsnittlig (VK%) steady-state estimater av farmakokinetiske parametere hos pasienter med VTE som får fondaparinuks med det foreslåtte doseregimet en gang daglig er: C_{max} (mg/l)-1,41 (23 %), T_{max} (h)-2,4 (8 %) og C_{min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De assosierte 5. og 95. persentilene er 0,97 og 1,92 for C_{max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 for C_{min} (mg/l).

Distribusjon

Fondaparinuks distribusjonsvolum er begrenset (7-11 liter). *In vitro* har fondaparinuks høy og spesifikk binding til antitrombin protein med en doseavhengig plasmakonsentrasjonsbinding (98,6 % til 97,0 % i konsentrasjonsområdet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinuks bindes ikke signifikant til andre plasmaproteiner, inkludert platefaktor 4 (PF4).

Ettersom fondaparinuks ikke bindes i vesentlig grad til andre plasmaproteiner enn antitrombin, forventes ikke interaksjoner med andre legemidler i form av fortregning fra bindingssteder.

Biotransformasjon

Selv om det ikke er fullstendig evaluert, er det ingen bevis for fondaparinuks metabolisme og spesielt ingen bevis for dannelse av aktive metabolitter.

Fondaparinuks hemmer ikke CYP450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Det forventes derfor ikke at fondaparinuks interagerer med andre legemidler *in vivo* ved hemming av CYP-mediert metabolisme.

Eliminasjon

Halveringstiden i eliminasjonsfasen ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos unge friske frivillige og ca. 21 timer hos friske eldre personer. Sekstifire til syttisju prosent av fondaparinuks utskilles via nyrene i uforandret form.

Spesielle populasjoner

Barn - Det er kun en begrenset mengde data som er tilgjengelig fra pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter - Nyrefunksjonen kan avta med alder og derfor kan eliminasjonshastigheten av fondaparinuks være redusert hos eldre. Hos pasienter > 75 år som gjennomgikk ortopediske inngrep og som fikk fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig, var beregnet plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere enn hos pasienter < 65 år. Et lignende mønster har blitt sett i DVT- og lungeembolipasienter.

Nedsatt nyrefunksjon - Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min) som gjennomgikk ortopediske inngrep og som fikk fondaparinuks 2,5 mg en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 ganger lavere hos pasienter med mild nyresvikt (kreatininclearance 50 til 80 ml/min) og gjennomsnittlig 2 ganger lavere hos pasienter med moderat nyresvikt (kreatininclearance 30 til 50 ml/min). Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), er plasmaclearance omtrent 5 ganger lavere enn ved normal nyrefunksjon. Tilsvarende verdier for terminal halveringstid var 29 timer ved moderat nedsatt nyrefunksjon, og 72 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Et lignende mønster har blitt sett i DVT- og lungeembolipasienter.

Vekt - Plasmaclearance for fondaparinuks øker med kroppsvekt (9 % økning per 10 kg).

Kjønn - Ingen kjønnsforskjeller ble observert etter justering for kroppsvekt.

Rase - Farmakokinetiske forskjeller grunnet rase er ikke studert prospektivt. Studier gjennomført med friske frivillige i Asia (Japan) viste imidlertid ingen forskjell i farmakokinetisk profil sammenlignet med hvite friske frivillige. Tilsvarende ble det ikke funnet forskjeller i plasmaclearance mellom svarte og hvite pasienter som gjennomgikk ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunksjon - Etter en enkel, subkutan dose av fondaparinuks ble total (dvs. bundet og fri) C_{max} og AUC redusert med henholdsvis 22 % og 39 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kategori B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Lavere plasmakonsentrasjoner av fondaparinuks ble tilskrevet redusert binding til ATIII sekundært til lavere plasmakonsentrasjoner av ATIII hos personer med nedsatt leverfunksjon, som dermed resulterte i økt renal clearance av fondaparinuks. Følgelig forventes konsentrasjon av fri fondaparinuks å være uendret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig basert på farmakokinetikk.

Farmakokinetikk av fondaparinuks har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet. Studier av repetert dosering og reproduksjonstoksisitet

avdekket ingen spesiell risiko, men ga ikke tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende sikkerhetsmarginer grunnet begrenset eksposisjon av dyreartene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, skal dette legemiddelet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glassylinder (1 ml) og 27 gauge x 12,7 mm kanyle dekket med en klorobutyl elastomer nålestopper.

Arixtra 10 mg/0,8 ml er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter. Det finnes to typer sprøyter:

- sprøyte med fiolett sprøytetempel og automatisk sikkerhetssystem
- sprøyte med fiolett sprøytetempel og manuelt sikkerhetssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den subkutane injeksjonen skal administreres på samme måte som med en vanlig sprøyte.

Parenterale oppløsninger skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Instruksjon for egenadministrasjon er angitt i pakningsvedlegget.

De ferdigfylte Arixtrasprøytene har et nålebeskyttelsessystem for å beskytte mot nålestikkskader etter injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemiddelet er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/015/NO-017/NO, 020/NO

EU/1/02/206/031/NO-032/NO, 035/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 21. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency)

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning
fondaparinuksnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,3 ml) inneholder 1,5 mg fondaparinuksnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks. Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/005/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/006/NO - 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/007/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/008/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

EU/1/02/206/024/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/025/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/026/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Arixtra 1.5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injeksjon
fondaparinuks Na

SC

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
fondaparinuksnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) inneholder 2,5 mg fondaparinuksnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Subkutan eller intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks. Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/001/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/002/NO - 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/003/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/004/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

EU/1/02/206/021/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/022/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/023/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

arixtra 2.5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injeksjon
fondaparinuks Na

SC/IV

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 5 mg/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
fondaparinuksnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,4 ml) inneholder 5 mg fondaparinuksnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kroppsvekt under 50 kg

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks. Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/009/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/010/NO - 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/011/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/018/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

EU/1/02/206/027/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/028/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/033/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

arixtra 5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arixtra 5 mg/0,4 ml injeksjonsvæske
fondaparinuks Na

SC

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
fondaparinuksnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,6 ml) inneholder 7,5 mg fondaparinuksnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kroppsvekt 50-100 kg

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks. Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/012/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/013/NO - 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/014/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/019/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

EU/1/02/206/029/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/030/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/034/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

arixtra 7.5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injeksjonsvæske
Fondaparinuks Na

SC

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 10 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
fondaparinuksnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte (0,8 ml) inneholder 10 mg fondaparinuksnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

Injeksjonsvæske, oppløsning, 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
Injeksjonsvæske, oppløsning, 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kroppsvekt over 100 kg

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks. Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/015/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/016/NO - 7 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/017/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem
EU/1/02/206/020/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et automatisk sikkerhetssystem

EU/1/02/206/031/NO - 2 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/032/NO - 10 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem
EU/1/02/206/035/NO - 20 ferdigfylte sprøyter med et manuelt sikkerhetssystem

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

arixtra 10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Arixtra 10 mg/0,8 ml injeksjon
fondaparinuks Na

SC

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning fondaparinuksnatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. **Hva Arixtra er, og hva det brukes mot**
2. **Hva du må vite før du bruker Arixtra**
3. **Hvordan du bruker Arixtra**
4. **Mulige bivirkninger**
5. **Hvordan du oppbevarer Arixtra**
6. **Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

1. Hva Arixtra er og hva det brukes mot

Arixtra er et legemiddel som bidrar til å forhindre at det dannes blodpropper i blodårene (*et antitrombotisk middel*).

Arixtra inneholder en syntetisk forbindelse kalt fondaparinuksnatrium. Denne hindrer koagulasjonsfaktor Xa ("ti-A") i å virke i blodårene, og dermed motvirkes dannelse av uønskede blodpropper (tromboser) i blodårene.

Arixtra brukes til å:

- forebygge dannelsen av blodpropper i blodårene i ben eller lunger etter ortopediske inngrep (som hofte- og kneoperasjoner) eller operasjoner i mage og tarm
- forebygge dannelsen av blodpropper under og kort etter en periode med nedsatt bevegelse grunnet akutt sykdom
- behandle blodpropp i blodårer nær hudoverflaten i leggene (overfladisk venetrombose).

2. Hva du må vite før du bruker Arixtra

Bruk ikke Arixtra:

- **dersom du er allergisk** overfor fondaparinuksnatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
 - **dersom du har kraftige blødninger**
 - **dersom du har bakteriebetennelse i hjertet**
 - **dersom du har en veldig alvorlig nyresykdom**
- **Si ifra til legen din** dersom noe av dette gjelder deg. Du skal da **ikke** bruke Arixtra

Vis forsiktighet ved bruk av Arixtra:

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Arixtra.

- **dersom du har risiko for ukontrollerte blødninger** inkludert:
 - magesår

- blødersykdom
 - nylig hjerneblødning
 - nylig gjennomgått operasjon i hjerne, ryggrad eller øye
 - dersom du har en alvorlig leversykdom
 - dersom du har nyresykdom
 - dersom du er 75 år eller eldre
 - dersom du veier mindre enn 50 kg
- Si ifra til legen din dersom noe av dette gjelder deg

Barn og ungdom

Arixtra er ikke utprøvd på barn og ungdom under 17 år.

Andre legemidler og Arixtra

Si ifra til legen eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Enkelte andre medisiner kan påvirke effekten av Arixtra eller bli påvirket av Arixtra.

Graviditet og amming

Arixtra skal ikke forskrives til gravide kvinner med mindre det er høyst nødvendig. Amming er ikke anbefalt ved behandling med Arixtra Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Arixtra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium i hver dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

Arixtrasprøyten inneholder lateks

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos lateks-sensitive personer.

→ Si ifra til legen din før du behandles med Arixtra dersom du er allergisk mot lateks.

3. Hvordan du bruker Arixtra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 2,5 mg en gang daglig, injisert på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har nyresykdom kan dosen reduseres til 1,5 mg en gang daglig.

Hvordan Arixtra skal brukes

- Arixtra gis som injeksjon under huden (*subkutan*) i en hudfold i nedre bukrområde. Sprøyten er ferdigfylt med akkurat den dosen du trenger. Det er forskjellige sprøyter for 2,5 mg og 1,5 mg dose. **En trinnvis "Bruksanvisning" finnes på slutten av pakkingsvedlegget.**
- Injiser **ikke** Arixtra i en muskel.

Hvor lenge Arixtra skal brukes

Du skal følge instruksjon fra legen for hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Arixtra, da Arixtra forhindrer utvikling av en alvorlig sykdom.

Dersom du injiserer for mye Arixtra

Kontakt legen din eller apoteket for rådgivning så snart som mulig fordi risikoen for blødninger øker.

Dersom du har glemt å ta Arixtra

- **Ta dosen din så raskt du kommer på det. Du må ikke injisere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

- **Dersom du er usikker på hva du skal gjøre**, spør legen eller apoteket.

Ikke avbryt behandlingen med Arixtra uten rådgivning

Hvis du avslutter behandlingen tidligere enn legen har sagt, risikerer du at en blodpropp kan dannes i en vene i beina eller lungene dine. **Kontakt legen din eller apoteket før du slutter å bruke Arixtra.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilstander som du bør være spesielt oppmerksom overfor

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi): Disse oppstår svært sjeldent hos personer (færre enn 1 av 10 000 personer) som behandles med Arixtra. Tegn inkluderer:

- Hevelse, av og til i ansikt eller munn (angiødem) som forårsaker vanskeligheter med å svelge eller puste
- Kollaps

➔ **Kontakt lege umiddelbart** dersom du får disse symptomene. **Stopp å ta Arixtra.**

Vanlige bivirkninger:

Disse kan oppstå hos **mer enn 1 av 100 personer** behandlet med Arixtra

- **blødning** (for eksempel fra et operasjonssår, et allerede eksisterende magesår, neseblod, tannkjøtt)
- **anemi** (en reduksjon i antall røde blodlegemer).

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan oppstå hos **færre enn 1 av 100 personer** behandlet med Arixtra

- blåmerker eller opphovning (ødem)
- kvalme og oppkast
- brystmerter
- kortpustethet
- utslett eller hudkløe
- sekresjon fra operasjonssår
- feber
- reduksjon eller økning i antall blodplater (blodceller som trengs for koagulasjon)
- økning i noen stoffer (enzymer) produsert av leveren.

Sjeldne bivirkninger

Disse kan oppstå hos **færre enn 1 av 1000 personer** behandlet med Arixtra

- allergiske reaksjoner (inkludert kløe, hevelse, utslett)
- hjerneblødning eller mageblødning
- uro eller forvirring
- hodepine
- besvimelser eller svimmelhet, lavt blodtrykk
- døsighet eller trøtthet
- rødme
- hoste
- smerter i beina og magen
- diaré eller forstoppelse
- dårlig fordøyelse
- sårinfeksjon
- økt mengde bilirubin (et stoff produsert av leveren) i blodet

- reduksjon av kalium i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arixtra

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.
- Arixtra behøver ikke oppbevares i kjøleskap.

Bruk ikke dette legemidlet:

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken
- hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er misfarget
- hvis du ser at sprøyten er ødelagt
- hvis du har åpnet en sprøyte og ikke skal bruke den med en gang.

Kast av sprøyter:

Legemidler og sprøyter skal **ikke** kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Arixtra

- virkestoff er 1,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning
- andre innholdsstoffer er natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, samt saltsyre og/eller natriumhydroksid for å justere pH (se avsnitt 2).

Arixtra inneholder ingen animalsk produkter.

Hvordan Arixtra ser ut og innholdet i pakningen

Arixtra er en klar og fargeløs injeksjonsvæske som leveres i ferdigfylte sprøyter med et sikkerhetssystem. Sikkerhetssystemet kan forhindre skader som følge av nålestikk etter bruk. Arixtra er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter (det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser vil bli markedsført).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.

Tilvirker:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen Pharma Trading Limited
Tél.: + 33 (0)1 39177000
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: +44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sprøytetyper med sikkerhetssystem

Arixtrasprøyter finnes med to typer sikkerhetssystem. Disse sikkerhetssystemene vil beskytte deg fra nålestikkskader etter injeksjon. Den ene typen har et **automatisk** sikkerhetssystem og den andre har et **manuelt** sikkerhetssystem.

Sprøytodeler:

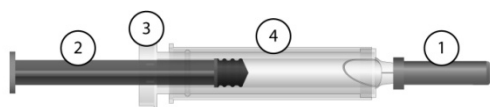
- ① Hard nålehet
- ② Stempel
- ③ Fingregrep
- ④ Sikkerhetshylse

Bilde 1. Sprøyte med et **automatisk** beskyttelsessystem

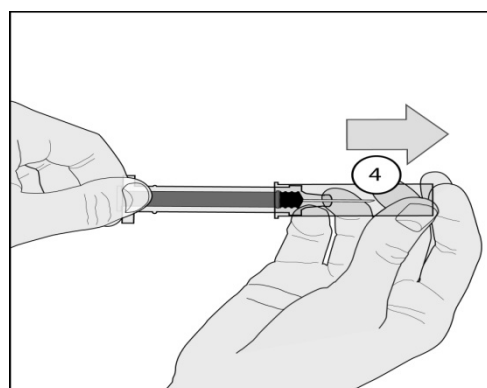


Sprøyte med et **manuelt** sikkerhetssystem

Bilde 2. Sprøyte med **manuelt** sikkerhetssystem



Bilde 3. Sprøyte med **manuelt** sikkerhetssystem hvor sikkerhetshylsen er trukket over nålen **ETTER BRUK**



TRINNVIS BRUKSANVISNING FOR ARIXTRA

Bruksanvisning

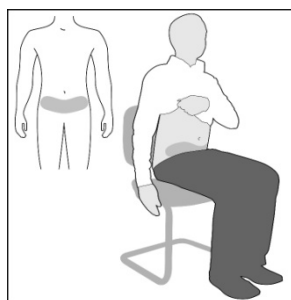
Denne bruksanvisningen er for begge typer sprøyte (automatisk og manuelt sikkerhetssystem). Ved ulik bruksanvisning for en sprøyte er dette markert.

1. **Vask hendene grundig** med vann og såpe. Tørk godt med et håndkle.
2. **Ta sprøyten ut av kartongen og kontroller at:**
 - holdbarhetsdatoen ikke er gått ut
 - oppløsningen er klar og fargeløs og ikke inneholder noen partikler
 - sprøyten ikke har vært åpnet eller er skadet

3. Sitt eller ligg i en komfortabel stilling.

Velg et sted på den nedre delen av buken (magen), minst 5 cm nedenfor navlen (figur A).

Injiser annen hver gang på høyre og venstre side av den nedre delen av buken. Dette vil redusere ubehag på injeksjonsstedet. Hvis det ikke er mulig å injisere i nedre bukområde, rådfør deg med en sykepleier eller lege for mer veiledning.



Figur A

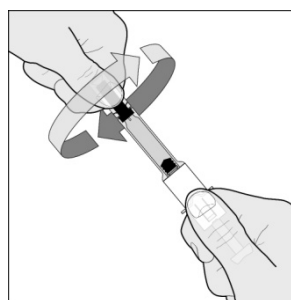
4. Vask injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

5. Fjern nålhetten ved først å vri den (figur B1) og så trekke den i en rett linje vekk fra sprøyten (figur B2).

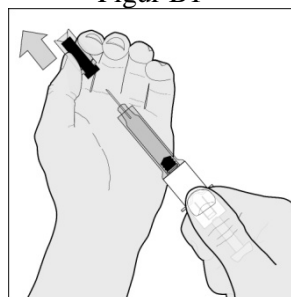
Kast nålhetten.

Viktig å merke seg

- **Berør ikke nålen** og pass på at den ikke berører noen andre overflater før injeksjonen.
- Det er normalt at det er en liten luftboble i sprøyten. **Prøv ikke å fjerne de små luftboblene før injeksjonen settes.** Dette for å være sikker på at du ikke mister noe legemiddel.



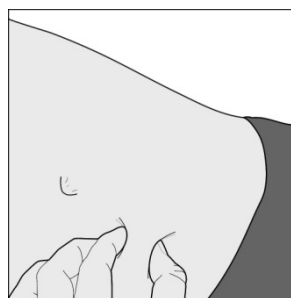
Figur B1



Figur B2

6. Klyp forsiktig i den vaskede huden for å lage en hudfold.

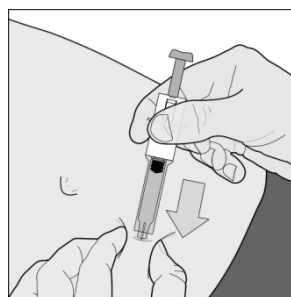
Hold folden mellom tommel og pekefinger under hele injeksjonen (figur C).



Figur C

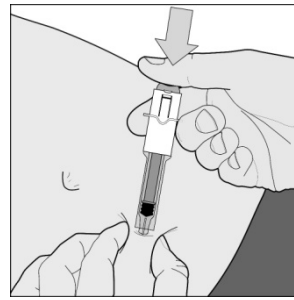
7. Hold sprøyten godt med fingergrepet.

Stikk nålen i hele dens lengde vinkelrett inn i hudfolden (figur D).



Figur D

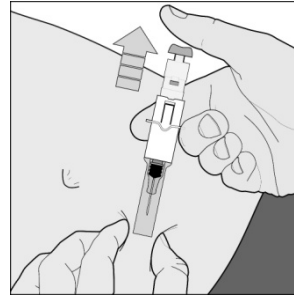
8. Injiser HELE innholdet i sprøyten ved å presse stemplet ned så langt det går (figur E).



Figur E

Sprøyte med automatisk sikkerhetssystem

9. Slipp stemplet og nålen vil automatisk trekkes ut av huden og inn i sikkerhetshylsen hvor den vil være låst fast (figurF).



Figur F

Sprøyte med manuelt sikkerhetssystem

9. Etter injeksjon: hold sprøyten med den ene hånden ved å ta tak i sikkerhetshylsen. Bruk den andre hånden til å holde i fingergrepet og dra bakover. Dette frigjør sikkerhetshylsen. Dra sikkerhetshylsen over sprøyten til den låses i posisjon over nålen. Dette er vist på bilde 3 i begynnelsen av brukanvisningen.

Kast ikke den brukte sprøyten i husholdningsavfallet. Kast den brukte sprøyten slik som legen din eller apoteket har instruert deg.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning fondaparinuksnatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. **Hva Arixtra er, og hva det brukes mot**
2. **Hva du må ta vite før du bruker Arixtra**
3. **Hvordan du bruker Arixtra**
4. **Mulige bivirkninger**
5. **Hvordan du oppbevarer Arixtra**
6. **Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

1. **Hva Arixtra er og hva det brukes mot**

Arixtra er et legemiddel som bidrar til å forhindre at det dannes blodpropper i blodårene (*et antitrombotisk middel*)

Arixtra inneholder en syntetisk forbindelse kalt fondaparinuksnatrium. Denne hindrer koagulasjonsfaktor Xa ("ti-A") i å virke i blodårene, og dermed motvirkes dannelse av uønskede blodpropper (tromboser) i blodårene.

Arixtra brukes til å:

- forebygge dannelsen av blodpropper i blodårene i bein eller lunger etter ortopediske inngrep (som hofte- og kneoperasjoner) eller operasjoner i mage og tarm
- forebygge dannelsen av blodpropper under og kort etter en periode med nedsatt bevegelighet grunnet akutt sykdom
- behandle noen typer hjerteanfall og alvorlig angina (smerte som skyldes innsnevring av blodårene i hjertet)
- behandle blodpropp i blodårer nær hudoverflaten i leggene (overfladisk venetrombose).

2. **Hva du må vite før du bruker Arixtra**

Bruk ikke Arixtra:

- **dersom du er allergisk** overfor fondaparinuksnatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har kraftige blødninger**
- **dersom du har bakteriebetennelse i hjertet**
- **dersom du har en veldig alvorlig nyresykdom**

→Si ifra til legen din dersom noe av dette gjelder deg. Du skal da **ikke** bruke Arixtra.

Vis forsiktighet ved bruk av Arixtra:

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Arixtra:

- dersom du har risiko for ukontrollerte blødninger inkludert:
 - magesår
 - blødersykdom
 - nylig hjerneblødning
 - nylig gjennomgått operasjon i hjerne, ryggrad eller øye
 - dersom du har en alvorlig leversykdom
 - dersom du har nyresykdom
 - dersom du er 75 år eller eldre
 - dersom du veier mindre enn 50 kg
- Si ifra til legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Arixtra er ikke utprøvd på barn og ungdom under 17 år.

Andre legemidler og Arixtra

Si ifra til legen din eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Enkelte andre medisiner kan påvirke effekten av Arixtra eller bli påvirket av Arixtra.

Graviditet og amming

Arixtra skal ikke forskrives til gravide kvinner med mindre det er høyst nødvendig. Amming er ikke anbefalt ved behandling med Arixtra. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Arixtra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium i hver dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

Arixtra sprøyten kan inneholde lateks

Nålehetten til sprøyten kan inneholde lateks som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos lateks-sensitive personer.

→ Si ifra til legen din før du behandles med Arixtra dersom du er allergisk mot lateks.

3. Hvordan du bruker Arixtra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 2,5 mg en gang daglig, injisert på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har nyresykdom kan dosen reduseres til 1,5 mg en gang daglig.

Hvordan Arixtra skal brukes

- Arixtra gis som injeksjon under huden (*subkutan*) i en hudfold i nedre bukrområde. Sprøyten er ferdigfylt med akkurat den dosen du trenger. Det er forskjellige sprøyter for 2,5 mg og 1,5 mg dose. **En trinnvis "Bruksanvisning" finnes på slutten av pakkingsvedlegget.** For å behandle noen typer hjerteanfall kan helsepersonell gi deg den første dosen inn i en blodåre (*intravenøst*).
- Injiser **ikke** Arixtra i en muskel.

Hvor lenge Arixtra skal brukes

Du skal følge instruksjon fra legen for hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Arixtra, da Arixtra forhindrer utvikling av en alvorlig sykdom.

Dersom du injiserer for mye Arixtra

Kontakt legen din eller apoteket for rådgivning så snart som mulig fordi risikoen for blødninger øker.

Dersom du har glemt å ta Arixtra

- **Ta dosen din så raskt du kommer på det. Du må ikke injisere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**
- **Dersom du er usikker på hva du skal gjøre, spør legen eller apoteket.**

Ikke avbryt behandling med Arixtra uten rådgivning

Hvis du avslutter behandlingen tidligere enn legen har sagt, risikerer du at en blodpropp kan dannes i en vene i beina eller lungene dine. **Kontakt legen din eller apoteket før du slutter å bruke Arixtra.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilstander som du bør være spesielt oppmerksom overfor

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi): Disse oppstår svært sjeldent hos personer (færre enn 1 av 10 000 personer) som behandles med Arixtra. Tegn inkluderer:

- Hevelse, av og til i ansikt eller munn (angiødem) som forårsaker vanskeligheter med å svelge eller puste
- Kollaps

➔ **Kontakt lege umiddelbart dersom du får disse symptomene. Stopp å ta Arixtra.**

Vanlige bivirkninger

Disse kan oppstå hos **mer enn 1 av 100 personer** behandlet med Arixtra

- **blødning** (for eksempel fra et operasjonssår, et allerede eksisterende magesår neseblod, tannkjøtt)
- **anemi** (en reduksjon i antall røde blodlegemer).

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan oppstå hos **færre enn 1 av 100 personer** behandlet med Arixtra

- blåmerker eller opphovning (ødem)
- kvalme og oppkast
- brystmerter
- kortpustethet
- utslett eller hudkløe
- sekresjon fra operasjonssår
- feber
- reduksjon eller økning i antall blodplater (blodceller som trengs for koagulasjon),
- økning i noen stoffer (*enzymer*) produsert av leveren.

Sjeldne bivirkninger

Disse kan oppstå hos **færre enn 1 av 1000 personer** behandlet med Arixtra

- allergiske reaksjoner (inkludert kløe, hevelse, utslett)
- hjerneblødning eller mageblødning
- uro eller forvirring
- hodepine
- besvimelser eller svimmelhet, lavt blodtrykk
- døsighet eller trøtthet
- rødme
- hoste
- smerter i beina og magen
- diaré eller forstoppelse

- dårlig fordøyelse
- sårinfeksjon
- økt mengde bilirubin (et stoff produsert av leveren) i blodet
- reduksjon av kalium i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arixtra

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.
- Arixtra behøver ikke oppbevares i kjøleskapet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken
- hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er misfarget
- hvis du ser at sprøyten er ødelagt
- hvis du har åpnet en sprøyte og ikke skal bruke den med en gang.

Kast av sprøyter:

Legemidler og sprøyter skal **ikke** kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Arixtra

- virkestoff er 2,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
- andre innholdsstoffer er natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, samt saltsyre og/eller natriumhydroksid for å justere pH (se avsnitt 2).

Arixtra inneholder ingen animalske produkter.

Hvordan Arixtra ser ut og innholdet i pakningen

Arixtra er en klar og fargeløs injeksjonsvæske som leveres i ferdigfylte sprøyter med et sikkerhetssystem. Sikkerhetssystemet kan forhindre skader som følge av nålestikk etter bruk. Arixtra er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter (det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser vil bli markedsført).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.

Tilvirker:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen Pharma Trading Limited
Tél.: + 33 (0)1 39177000
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: +44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sprøytetyper med sikkerhetssystem

Arixtrasprøyter finnes med to typer sikkerhetssystem. Disse sikkerhetssystemene vil beskytte deg fra nålestikkskader etter injeksjon. Den ene typen har et **automatisk** sikkerhetssystem og den andre har et **manuelt** sikkerhetssystem.

Sprøytedeler:

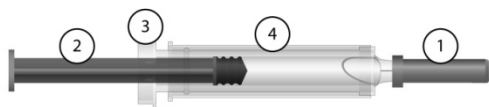
- ① Hard nålehet
- ② Stempel
- ③ Fingregrep
- ④ Sikkerhetshylse

Bilde 1. Sprøyte med et **automatisk** beskyttelsessystem

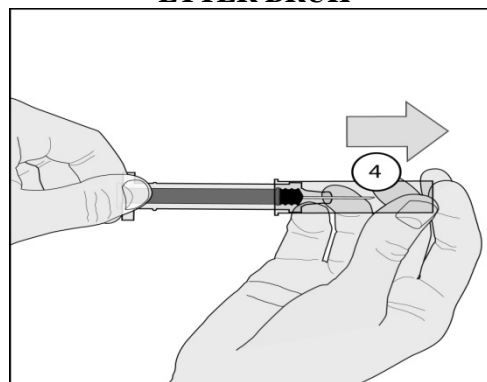


Sprøyte med et **manuelt** sikkerhetssystem

Bilde 2. Sprøyte med manuelt sikkerhetssystem



Bilde 3. Sprøyte med **manuelt** sikkerhetssystem hvor sikkerhetshylsen er trukket over nålen **ETTER BRUK**



TRINNVIS BRUKSANVISNING FOR ARIXTRA

Bruksanvisning

Denne bruksanvisningen er for begge typer sprøyte (automatisk og manuelt sikkerhetssystem). Ved ulik bruksanvisning for en sprøyte er dette markert.

1. Vask hendene grundig med vann og såpe. Tørk godt med et håndkle.

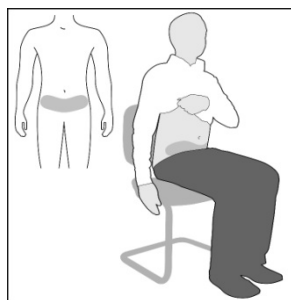
2. Ta sprøyten ut av kartongen og kontroller at:

- holdbarhetsdatoen ikke er gått ut
- oppløsningen er klar og fargeløs og ikke inneholder noen partikler
- sprøyten ikke har vært åpnet eller er skadet

3. Sitt eller ligg i en komfortabel stilling.

Velg et sted på den nedre delen av buken (magen), minst 5 cm fra navlen (figur A).

Injiser annen hver gang på høyre og venstre side av den nedre delen av buken. Dette vil redusere ubehag på injeksjonsstedet. Hvis det ikke er mulig å injisere i nedre bukområde, rådfør deg med en sykepleier eller lege for mer veiledning..



Figur A

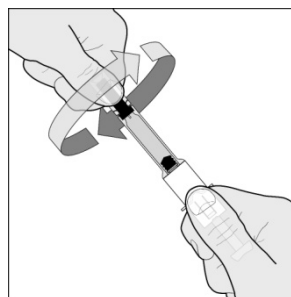
4. Vask injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

5. Fjern nålhetten ved først å vri den (figur B1) og så trekke den i en rett linje vekk fra sprøyten (figur B2).

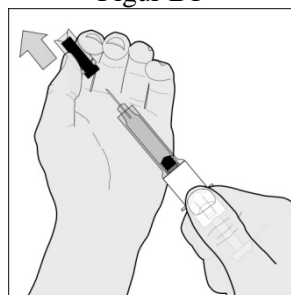
Kast nålhetten.

Viktig å merke seg

- **Berør ikke nålen** og pass på at den ikke berører noen andre overflater før injeksjonen.
- Det er normalt at det er en liten luftboble i sprøyten. **Prøv ikke å fjerne de små luftboblene før injeksjonen settes.** Dette for å være sikker på at du ikke mister noe legemiddel.



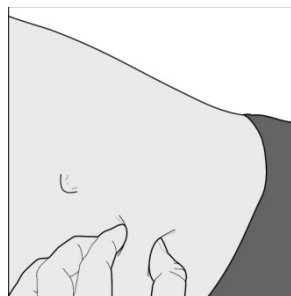
Figur B1



Figur B2

6. Klyp forsiktig i den vaskede huden for å lage en hudfold.

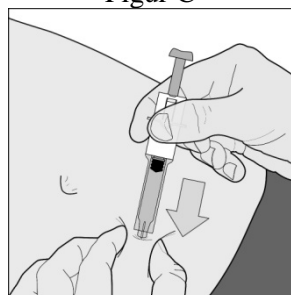
Hold folden mellom tommel og pekefinger under hele injeksjonen (figur C).



Figur C

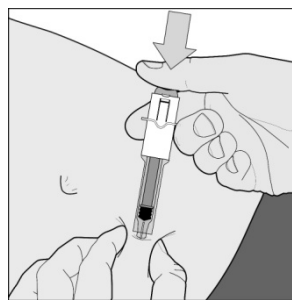
7. Hold sprøyten godt med fingergrepet.

Stikk nålen i hele dens lengde vinkelrett inn i hudfolden (figur D).



Figur D

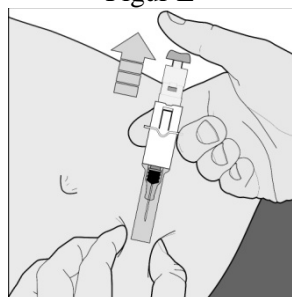
8. Injiser HELE innholdet i sprøyten ved å presse stemplet ned så langt det går (figur E).



Figur E

Sprøyte med automatisk sikkerhetssystem

9. Slipp stemplet og nålen vil automatisk trekkes ut av huden og inn i sikkerhetshylsen hvor den vil være låst fast (figur F).



Figur F

Sprøyte med manuelt sikkerhetssystem

9. Etter injeksjon: hold sprøyten med den ene hånden ved å ta tak i sikkerhetshylsen. Bruk den andre hånden til å holde i fingergrepet og dra bakover. Dette frigjør sikkerhetshylsen. Dra sikkerhetshylsen over sprøyten til den låses i posisjon over nålen. Dette er vist på bilde 3 i begynnelsen av brukanvisningen.

Kast ikke den brukte sprøyten i husholdningsavfallet. Kast den brukte sprøyten slik som legen din eller apoteket har instruert deg.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arixtra 5 mg/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Arixtra 10 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
fondaparinuxnatrium.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg . Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. **Hva Arixtra er, og hva det brukes mot**
2. **Hva du må ta vite før du bruker Arixtra**
3. **Hvordan du bruker Arixtra**
4. **Mulige bivirkninger**
5. **Hvordan du oppbevarer Arixtra**
6. **Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

1. Hva Arixtra er og hva det brukes mot

Arixtra er et legemiddel som behandler eller bidrar til å forhindre at det dannes blodpropper i blodårene (*et antitrombotisk middel*).

Arixtra inneholder en syntetisk forbindelse kalt fondaparinuxnatrium. Denne hindrer koagulasjonsfaktor Xa ("ti-A") i å virke i blodårene, og dermed motvirkes dannelse av uønskede blodpropper (*tromboser*) i blodårene.

Arixtra brukes til å behandle voksne for blodpropp i blodårene i bena (*dyp venetrombose*) **og/eller lungene** (*lungeemboli*).

2. Hva du må vite før du bruker Arixtra

Bruk ikke Arixtra:

- **dersom du er allergisk** overfor fondaparinuxnatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
 - **dersom du har kraftige blødninger**
 - **dersom du har bakteriebetennelse i hjertet**
 - **dersom du har en alvorlig nyresvikt**
- **Si ifra til legen din** dersom noe av dette gjelder deg. Du skal da **ikke** bruke Arixtra.

Vis forsiktighet ved bruk av Arixtra:

- Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Arixtra
- **dersom du har risiko for ukontrollerte blødninger inkludert:**
 - magesår
 - blødersykdom
 - nylig hjerneblødning
 - nylig gjennomgått operasjon i hjerne, ryggrad eller øye

- dersom du har en alvorlig leversykdom
- dersom du har nyresykdom
- dersom du er 75 år eller eldre.

→ Si ifra til legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Barn og ungdom

Arixtra er ikke utprøvd på barn og ungdom under 17 år.

Andre legemidler og Arixtra

Si ifra til legen eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Enkelte andre medisiner kan påvirke effekten av Arixtra eller bli påvirket av Arixtra.

Graviditet og amming

Arixtra skal ikke forskrives til gravide kvinner med mindre det er høyst nødvendig. Amming er ikke anbefalt ved behandling med Arixtra. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Arixtra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 23 mg natrium i hver dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

Arixtrasprøyten inneholder lateks

Nålehetten til sprøyten inneholder lateks som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos lateks-sensitive personer.

→ Si ifra til legen din før du behandles med Arixtra dersom du er allergisk mot lateks.

3. Hvordan du bruker Arixtra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vekten din	Vanlig dose
Under 50 kg	5 mg én gang daglig
Mellom 50 kg og 100 kg	7,5 mg én gang daglig
Over 100 kg	10 mg én gang daglig. Dosen kan bli redusert til 7,5 mg én gang daglig dersom du har moderat nyresvikt.

Du skal injisere til omtrent samme tidspunkt hver dag.

Hvordan Arixtra skal brukes

- Arixtra gis som injeksjon under huden (*subkutan*) i en hudfold i nedre bukrområde. Sprøyten er ferdigfylt med akkurat den dosen du trenger. Det er forskjellige sprøyter for 5 mg, 7,5 mg og 10 mg dose. **En trinnvis "Bruksanvisning" finnes på slutten av pakkingsvedlegget.**
- Injiser **ikke** Arixtra i en muskel.

Hvor lenge Arixtra skal brukes

Du skal følge instruksjon fra legen for hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Arixtra, da Arixtra forhindrer utvikling av en alvorlig sykdom.

Dersom du injiserer for mye Arixtra

Kontakt legen din eller apoteket for rådgivning så snart som mulig fordi risikoen for blødninger øker.

Dersom du har glemt å ta Arixtra

- **Ta dosen din så raskt du kommer på det. Du må ikke injisere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**
- **Dersom du er usikker på hva du skal gjøre, spør legen eller apoteket.**

Ikke avbryt behandling med Arixtra uten rådgivning

Hvis du avslutter behandlingen tidligere enn legen har sagt, risikerer du at blodproppen ikke behandles tilstrekkelig og du har også risiko for å danne en ny blodpropp i en vene i beina eller lungene dine.

Kontakt legen din eller apoteket før du slutter å bruke Arixtra.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilstander som du bør være spesielt oppmerksom overfor

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi): Disse oppstår svært sjeldent hos personer (færre enn 1 av 10 000 personer) som behandles med Arixtra. Tegn inkluderer:

- Hevelse, av og til i ansikt eller munn (angiødem) som forårsaker vanskeligheter med å svelge eller puste
- Kollaps

→ **Kontakt lege umiddelbart** dersom du får disse symptomene. **Stopp å ta Arixtra.**

Vanlige bivirkninger

Disse kan oppstå hos **mer enn 1 av 100 personer** behandlet med Arixtra

- **blødning** (for eksempel fra et operasjonssår, et allerede eksisterende magesår, neseblod, blåmerker)

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan oppstå hos **færre enn 1 av 100 personer** behandlet med Arixtra

- opphovning (*ødem*)
- hodepine
- smerte
- kvalme og oppkast
- lavt antall røde blodceller (*anemi*)
- lavt antall blodplater (blodceller som trengs for koagulasjon)
- økning i noen stoffer (*enzym*) produsert av leveren.

Sjeldne bivirkninger

Disse kan oppstå hos **færre enn 1 av 1000 personer** behandlet med Arixtra

- allergiske reaksjoner (inkludert kløe, hevelse, utslett)
- hjerne-, lever- eller mageblødning
- utslett
- svimmelhet
- smerte og hevelse på innstikkstedet
- høyt antall blodplater (blodceller som trengs for koagulasjon)
- økning i mengde ikke-protein nitrogen i blodet.
- magesmerter
- kløe
- fordøyelsesvansker
- diaré eller forstoppelse
- økning av bilirubin (en substans som leveren produserer) i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arixtra

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.
- Arixtra behøver ikke oppbevares i kjøleskap.

Bruk ikke dette legemidlet:

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken
- hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er misfarget
- hvis du ser at sprøyten er ødelagt
- hvis du har åpnet en sprøyte og ikke skal bruke den med en gang.

Kast av sprøyter:

Legemidler og sprøyter skal **ikke** kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Arixtra

Virkestoffet er:

- 5 mg fondaparinuksnatrium i 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
- 7,5 mg fondaparinuksnatrium i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
- 10 mg fondaparinuksnatrium i 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Andre innholdsstoffer er natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, samt saltsyre og/eller natriumhydroksid for å justere pH (se avsnitt 2).

Arixtra inneholder ingen animalske produkter.

Hvordan Arixtra ser ut og innholdet i pakningen

Arixtra er en klar og fargeløs/lett gullig injeksjonsvæske som leveres i ferdigfylte sprøyter med et sikkerhetssystem. Sikkerhetssystemet kan forhindre skader som følge av nålestikk etter bruk. Det er tilgjengelig i pakninger á 2, 7, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter (det er mulig at ikke alle pakningsstørrelser vil bli markedsført).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.

Tilvirker:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen Pharma Trading Limited
Tél.: + 33 (0)1 39177000
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: +44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

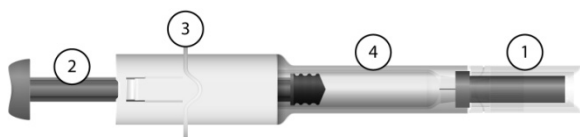
Sprøytetyper med sikkerhetssystem

Arixtrasprøyter finnes med to typer sikkerhetssystem. Disse sikkerhetssystemene vil beskytte deg fra nålestikkskader etter injeksjon. Den ene typen har et **automatisk** sikkerhetssystem og den andre har et **manuelt** sikkerhetssystem.

Sprøytedeler:

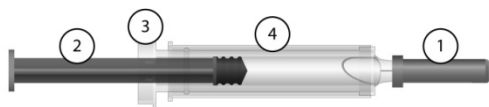
- ① Hard nålehet
- ② Stempel
- ③ Fingregrep
- ④ Sikkerhetshylse

Bilde 1. Sprøyte med et **automatisk** beskyttelsessystem

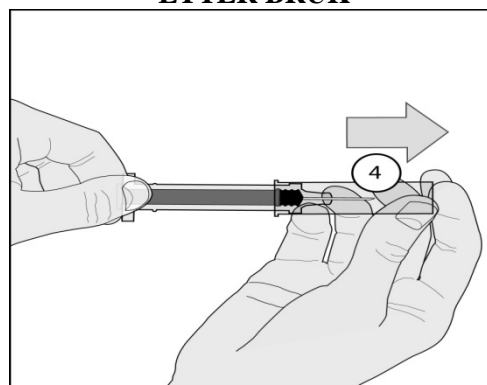


Sprøyte med et **manuelt** sikkerhetssystem

Bilde 2. Sprøyte med manuelt sikkerhetssystem



Bilde 3. Sprøyte med **manuelt** sikkerhetssystem hvor sikkerhetshylsen er trukket over nålen **ETTER BRUK**



TRINNVIS BRUKSANVISNING FOR ARIXTRA

Bruksanvisning

Denne bruksanvisningen er for begge typer sprøyte (automatisk og manuelt sikkerhetssystem). Ved ulik bruksanvisning for en sprøyte er dette markert.

1. Vask hendene grundig med vann og såpe. Tørk godt med et håndkle.

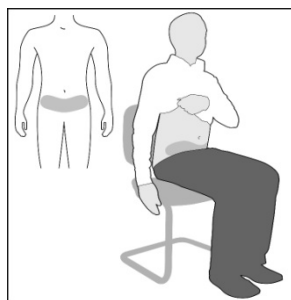
2. Ta sprøyten ut av kartongen og kontroller at:

- holdbarhetsdatoen ikke er gått ut
- oppløsningen er klar og fargeløs og ikke inneholder noen partikler
- sprøyten ikke har vært åpnet eller er skadet

3. Sitt eller ligg i en komfortabel stilling.

Velg et sted på den nedre delen av buken, minst 5 cm fra navlen (figur A).

Injiser annen hver gang på høyre og venstre side av den nedre delen av buken. Dette vil redusere ubehag på injeksjonsstedet. Hvis det ikke er mulig å injisere i nedre bukområde, rådfør deg med en sykepleier eller lege for mer veiledning..



Figur A

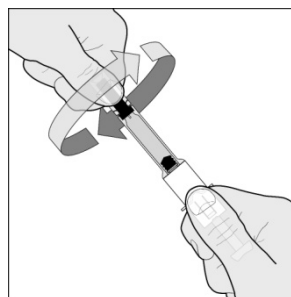
4. Vask injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

5. Fjern nålhetten ved først å vri den (figur B1) og så trekke den i en rett linje vekk fra sprøyten (figur B2).

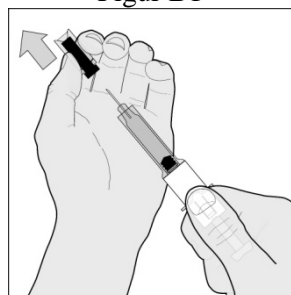
Kast nålhetten.

Viktig å merke seg

- **Berør ikke nålen** og pass på at den ikke berører noen andre overflater før injeksjonen.
- Det er normalt at det er en liten luftboble i sprøyten. **Prøv ikke å fjerne de små luftboblene før injeksjonen settes.** Dette for å være sikker på at du ikke mister noe legemiddel.



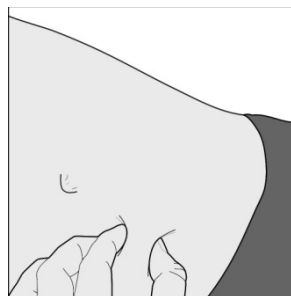
Figur B1



Figur B2

6. Klyp forsiktig i den vaskede huden for å lage en hudfold.

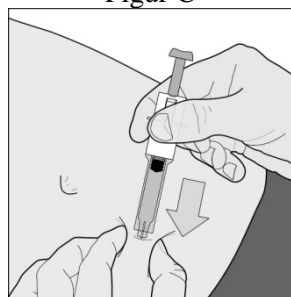
Hold folden mellom tommel og pekefinger under hele injeksjonen (figur C).



Figur C

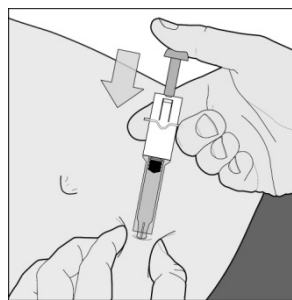
7. Hold sprøyten godt med fingergrepet.

Stikk nålen i hele dens lengde vinkelrett inn i hudfolden (figur D).



Figur D

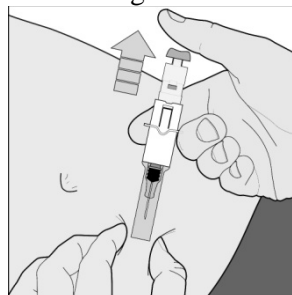
8. Injiser HELE innholdet i sprøyten ved å presse stemplet ned så langt det går (figur E).



Figur E

Sprøyte med automatisk sikkerhetssystem

9. Slipp stemplet og nålen vil automatisk trekkes ut av huden og inn i sikkerhetshylsen hvor den vil være låst fast (figur F).



Figur F

Sprøyte med manuelt sikkerhetssystem

9. Etter injeksjon: hold sprøyten med den ene hånden ved å ta tak i sikkerhetshylsen. Bruk den andre hånden til å holde i fingergrepet og dra bakover. Dette frigjør sikkerhetshylsen. Dra sikkerhetshylsen over sprøyten til den låses i posisjon over nålen. Dette er vist på bilde 3 i begynnelsen av bruksanvisningen.

Kast ikke den brukte sprøyten i husholdningsavfallet. Kast den brukte sprøyten slik som legen din eller apoteket har instruert deg.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for fondaparinux har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Allergiske reaksjoner (inkludert svært sjeldne rapporter om angioødem, anafylaktoid/anafylaktisk reaksjon) er nevnt for to indikasjoner (større ortopedisk kirurgi av nedre lemmer og/eller abdominal kirurgi og behandling av venøse tromboemboliske hendelser) i produktinformasjonen, men ikke for medisinsk syke pasienter. Etter en kumulativ gjennomgang av data for immun-/allergisk reaksjon (som ble utført i 2012), ble CCDS oppdatert til å inkludere hendelser av angioødem, anafylaktoid reaksjon og anafylakse. Da disse hendelsene ble tilføyd CCDS etter markedsføring fra en gjennomgang av alle rapporter, gjelder de for alle indikasjoner, inkludert medisinsk syke pasienter.

Derfor har PRAC, i lys av tilgjengelige data angående allergisk reaksjon ved bruk av fondaparinux, ansett at endringene i produktinformasjon av legemidler som inneholder fondaparinux var påkrevd.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for fondaparinux mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder fondaparinux er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).