

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,3 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 1,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá kapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině (viz bod 5.1).

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

Léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých (viz body 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Pacienti podstupující velký ortopedický nebo břišní výkon*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná pooperačně subkutánní injekcí.

Počáteční dávka by měla být podána 6 hodin po chirurgickém uzavření za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Léčba by měla pokračovat až do snížení rizika tromboembolických příhod, obvykle do propuštění pacienta, nejméně po dobu 5 až 9 dní po operaci. Zkušenost ukazuje, že u pacientů po operaci zlomeniny kyčle riziko VTE přetrvává déle než 9 dnů po operaci. U těchto pacientů má být zváženo použití prodloužené profylaxe fondaparinuxem až na dalších 24 dnů (viz bod 5.1).

*U pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací je třeba individuální posouzení*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s interním onemocněním byla klinicky studována délka léčby 6 – 14 dnů (viz bod 5.1).

#### *Léčba tromboflebitidy*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně. Fondaparinux se podává formou podkožní injekce. Pacienti vhodní k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg, musí mít akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidu dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která je potvrzená ultrazvukovým vyšetřením nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy a po vyloučení současné flebotrombózy (hluboké žilní trombózy) nebo tromboflebitidy ve vzdálenosti menší než 3 cm od safenofemorální junkce. Léčba má trvat nejméně 30 dnů a nejdéle 45 dnů u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (viz body 4.4 a 5.1). Lékaři by mohli pacientům doporučit, aby si podávali injekci přípravku Arixtra sami. Toto doporučení může lékař učinit pouze tehdy, když posoudí, že jsou pacienti schopni si injekci sami aplikovat a pokud si to samotní pacienti přejí. Lékaři by v takovém případě měli pacientům poskytnout jasné instrukce, jakým způsobem si mají injekci přípravku Arixtra správně aplikovat.

- *Pacienti, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky*  
U pacientů s tromboflebitidou, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky, se fondaparinux nemá podávat (je-li to možné) v průběhu 24 hodin před chirurgickým výkonem. Fondaparinux je možné znovu začít podávat nejdříve 6 hodin po zákroku, za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

U pacientů podstupujících operaci vyžaduje podávání první injekce fondaparinuxu u pacientů  $\geq 75$  let a/nebo s tělesnou hmotností  $< 50$  kg a/nebo s poškozením ledvin s clearance kreatininu mezi 20 až 50 ml/min přísné dodržování načasování.

První dávka fondaparinuxu by neměla být podána dříve než 6 hodin po chirurgickém uzavření. Injekce by neměla být aplikována, pokud nebylo zastaveno krvácení. (viz bod 4.4).

#### *Poškození ledvin*

- *Prevence VTE* - Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu  $< 20$  ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu  $> 50$  ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu  $< 20$  ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu  $> 50$  ml/min) není nutné žádné snížení dávky. Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla dosud hodnocena (viz bod 4.4).

#### *Poškození jater*

- *Prevence VTE* - U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

*Pediatrická populace* - Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

#### *Nízká tělesná hmotnost*

- *Prevence VTE* – U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Eliminace fondaparinuxu se při nízké tělesné hmotnosti snižuje. Fondaparinux by měl být u pacientů s nízkou tělesnou hmotností podáván s opatrností (viz bod 4.4).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

#### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu <20 ml/min.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

#### *Krvácení*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm<sup>3</sup>), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

- *Prevence VTE* - Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být současná terapie antagonisty vitamínu K podávána v souladu s informacemi v bodu 4.5. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopido-grel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení.

#### *Pacienti s tromboflebitidou*

Před zahájením léčby fondaparinuxem je třeba potvrdit, že tromboflebitida je od safenofemorální junkce vzdálená více než 3 cm. Zároveň je třeba vyloučit současnou flebotrombózu pomocí kompresní ultrasonografie nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Zatím nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg u pacientů s tromboflebitidou a současnou flebotrombózou nebo u pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou blíže než 3 cm od safenofemorální junkce (viz body 4.2 a 5.1).

Bezpečnosti a účinnosti fondaparinuxu v dávce 2,5 mg nebyla zatím hodnocena u následujících skupin pacientů: pacienti s tromboflebitidou po skleroterapii nebo způsobenou následkem komplikací intravenózní kanyly, pacienti s anamnézou tromboflebitidy v průběhu posledních 3 měsíců, pacienti

s anamnézou žilní tromboembolické příhody v průběhu posledních 6 měsíců nebo pacienti s aktivním nádorovým onemocněním (viz body 4.2 a 5.1).

#### *Míšní/epidurální anestézie*

U pacientů podstupujících velký ortopedický výkon nelze při současném užití fondaparinuxu a míšní/epidurální anestézie nebo míšní punkce vyloučit míšní/epidurální nebo spinální hematomy, které mohou vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto vzácných příhod může být vyšší při pooperačním dlouhodobějším užití epidurálních katetrů nebo současném užití jiných léčiv ovlivňujících hemostázu.

#### *Starší pacienti*

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

#### *Nízká tělesná hmotnost*

- *Prevence VTE* - U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Vylučování fondaparinuxu se snižuje s hmotností. U těchto pacientů by fondaparinux měl být podáván s opatrností (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou žádné dostupné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

- *Prevence VTE* - Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. U pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min existuje zvýšené riziko krvácení a VTE a léčba by měla být podávána s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí užívat u pacientů s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla zatím hodnocena.

#### *Těžké poškození jater*

- *Prevence VTE* - Není nutná úprava dávkování fondaparinuxu. Podávání fondaparinuxu by však mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

#### *Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)*

Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT..

#### *Alergie na latex*

Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragií (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia (warfarin), inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňují. Dávka fondaparinuxu (10 mg) v interakčních studiích byla vyšší než doporučená dávka pro současné indikace. Fondaparinux neovlivňuje INR aktivitu warfarinu ani krvácivost při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

#### *Následující léčba jinými antikoagulancii*

Jestliže bude zahájena následující léčba s heparinem nebo LMWH, první injekce by měla být zpravidla podána jeden den po poslední injekci fondaparinuxu.

Jestliže je žádoucí následující léčba antagonisty vitamínu K, v léčbě s fondaparinuxem by se mělo pokračovat, dokud nebude dosaženo cílových hodnot INR.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

### **Kojení**

Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

### **Fertilita**

Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení) a anémie. Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u:

- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle, léčených po dobu 3 týdnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 pacientů podstupujících břišní operaci, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 pacientů podstupujících léčbu UA nebo NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientů podstupujících léčbu STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu indikací. Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, seřazené dle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $<1/10\,000$ ).

| <b>Třída orgánového systému<br/>MedDRA</b>        | <b>Časté<br/>(<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt;1/10</math>)</b>                                                                                                                               | <b>Méně časté<br/>(<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt;1/100</math>)</b>    | <b>Vzácné<br/>(<math>\geq 1/10\,000</math>, <math>&lt;1/1\,000</math>)</b>                                   |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Pooperační infekce v ráně                                                                                    |
| <i>Poruchy krve a<br/>lymfatického systému</i>    | Anémie, pooperační krvácení, utero-vaginální krvácení*, haemoptýza, hematurie, hematom, krvácení z dásní, purpura, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemartróza*, oční krvácení*, modřiny* | Trombocytopenie, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy | Retroperitoneální krvácení*, jaterní, intrakraniální/ intracerebrální krvácení*                              |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí) |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypokalémie, zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) <sup>1</sup> *                                              |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |                                                                                                                                                                                                 | Bolest hlavy                                                                  | Úzkost, zmatenost, závrať, somnolence, vertigo                                                               |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypotenze                                                                                                    |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |                                                                                                                                                                                                 | Dyspnoe                                                                       | Kašel                                                                                                        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |                                                                                                                                                                                                 | Nausea, zvracení                                                              | Bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem                                                          |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |                                                                                                                                                                                                 | Abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšení jaterních enzymů          | Bilirubinémie                                                                                                |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>               |                                                                                                                                                                                                 | Erytematózní vyrážka, svědění                                                 |                                                                                                              |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  |                                                                                                                                                                                                 | Otok, periferní otok, bolest, horečka, bolest na hrudi, sekrece z ran         | Reakce v místě injekce, bolest dolních končetin, únava, návaly horka, synkopa, zrudnutí kůže, genitální otok |

<sup>(1)</sup> Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

\* Nežádoucí účinky se vyskytovaly při vyšších dávkách 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné antidotum pro fondaparinux není známo.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.  
ATC kód: B01AX05

#### Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (ATIII) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na ATIII fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa ATIII. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávce 2,5 mg fondaparinux neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

#### Klinické studie

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedické operace dolních končetin léčených nejvýše 9 dnů:** klinický program fondaparinuxu byl navržen tak, aby prokázal účinnost fondaparinuxu v prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), tj. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. operace zlomeniny kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Více než 8 000 pacientů (fraktura kyčle – 1 711, náhrada kyčelního kloubu – 5 829, závažnější operace kolena – 1 367) bylo zařazeno v kontrolovaných klinických studiích fází II a III. Fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 6-8 hod. po operaci byl srovnáván s enoxaparinem 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod. před operací, nebo 30 mg dvakrát denně se začátkem podávání 12-24 hod. po operaci.

Ve společné analýze těchto studií byla předepsaná doporučená dávka fondaparinuxu proti enoxaparinu spojena se signifikantním poklesem (54% - [95% CI, 44%; 63%]) v počtu VTE vyhodnocených 11 dnů po operaci, nezávisle na typu provedené operace. Většina hlavních cílových parametrů příhod byla diagnostikována pomocí předem naplánované venografie a spočívala hlavně v distální DVT, avšak incidence proximální DVT byla také signifikantně redukována. Incidence symptomatické VTE, zahrnující PE, se v rámci jednotlivých skupin signifikantně nelišila.

Ve studiích proti enoxaparinu 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hodin před operací bylo pozorováno větší krvácení u 2,8% pacientů léčených fondaparinuxem v doporučené dávce, a u 2,6% s enoxaparinem.

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle léčených nejvýše 24 dnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe:** V randomizované dvojité zaslepené studii bylo léčeno 737 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně po 7 +/- 1 dnů následujících po operaci fraktury kyčle. Na konci tohoto období 656 pacientů náhodně dostávalo fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebo po dalších 21 +/- 2 dnů. Fondaparinux způsobil významnou redukci v celkovém počtu VTE ve srovnání s placebem [3 pacienti (1,4%) proti 77 pacientům (35%)]. Většina (70/80) ze zaznamenaných VTE příhod byly venograficky prokázány nesymptomatické případy DVT. Fondaparinux také způsobil signifikantní redukci v počtu symptomatických VTE (DVT a/nebo PE) [1 (0,3%) proti 9 (2,7%) pacientům] včetně popsanych dvou smrtelných PE ve skupině s placebem. Závažné krvácení, vždy v místě operace, a žádné smrtelné bylo pozorováno u 8 pacientů (2,4%) léčených fondaparinuxem 2,5 mg ve srovnání s 2 (0,6%) s placebem.

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině:** Ve dvojité zaslepené klinické studii bylo 2927 pacientů randomizováno do skupiny dostávající fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo do skupiny dostávající dalteparin 5000 IU jedenkrát denně, s jednou předoperační injekcí o dávce 2500 IU a první pooperační injekcí o dávce 2500 IU, po dobu 7 ± 2 dny. Hlavními operačními místy byla oblast kolorektální, gastrická, hepatální, cholecystektomie a další operace žlučových cest. Šedesát devět procent pacientů podstoupilo operační zákrok pro zhoubný nádor. Pacienti podstupující urologickou operaci (kromě operace ledvin) nebo gynekologickou operaci, laparoskopický zákrok nebo cévní operaci nebyli do studie začleněni.

V této studii byla incidence celkové VTE 4,6 % (47/1027) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 6,1 % (62/1021) ve skupině dostávající dalteparin: snížení míry pravděpodobnosti [ 95 % CI ] = - 25,8 % [ -49,7 %, 9,5 % ]. Rozdíl v četnosti celkové VTE mezi léčenými skupinami, který nebyl statisticky významný, byl dán zejména redukcí asymptomatické distální DVT. Incidence symptomatické DVT byla u obou skupin podobná: 6 pacientů (0,4 %) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 5 pacientům (0,3 %) ve skupině dostávající dalteparin. V rozsáhlé podskupině pacientů podstupujících operaci zhoubného nádoru (69 % pacientů v souboru) byla četnost VTE 4,7 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 7,7 % ve skupině dostávající dalteparin.

Velké krvácení bylo zaznamenáno u 3,4 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,4 % pacientů užívajících dalteparin.

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací kvůli omezené pohyblivosti během akutních onemocnění:** V randomizované dvojité zaslepené studii bylo léčeno 839 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebem po dobu 6 – 14 dnů. V této studii byli zahrnuti akutně nemocní pacienti ve věku ≥60 let, u kterých se předpokládá klid na lůžku po dobu minimálně 4 dnů, a dále pacienti hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání NYHA třídy III/IV a/nebo akutní respirační onemocnění a/nebo akutní infekční nebo zánětlivé onemocnění. Fondaparinux signifikantně snížil celkový poměr VTE ve srovnání s placebem [18 pacientů (5,6%) proti 34 pacientům (10,5%)]. Většina příhod byly asymptomatické distální DVT. Fondaparinux také signifikantně snížil počet fatálních PE [0 pacientů (0,0%) proti 5 pacientům (1,2%)]. Závažnější krvácení bylo pozorováno u 1 pacienta (0,2%) v každé skupině.

### **Léčba pacientů s akutní, symptomatickou, spontánní tromboflebitidou bez současné flebotrombózy (DVT)**

Randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie (CALISTO) zahrnovala 3002 pacientů s akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidou dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která byla potvrzená kompresní ultrasonografií. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří měli současnou DVT nebo tromboflebitidu lokalizovanou ve vzdálenosti kratší než 3 cm od safenofemorální junkce. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou poruchu jaterních funkcí, těžkou poruchu renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min), nízkou tělesnou hmotnost (< 50 kg), aktivní nádorové onemocnění, symptomatickou plicní embolií, kteří v nedávné době prodělali DVT/PE (před < 6 měsíci) nebo tromboflebitidu (před < 90 dny), měli tromboflebitidu související se skleroterapií nebo vzniklou následkem komplikací intravenózní kanyly, nebo kteří měli vysoké riziko krvácení.

Pacienti byli randomizováni k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg jednou denně nebo k podávání placebo po dobu 45 dnů. Léčba byla doplněna elastickými punčochami, analgetickou a/nebo lokální protizánětlivou léčbou NSAID. Následné sledování pokračovalo až do dne 77. Populaci pacientů ve studii tvořily z 64 % ženy, medián věku byl 58 let a 4,4 % pacientů mělo clearance kreatininu < 50 ml/min.

Primární cílový parametr účinnosti, který byl tvořen symptomatickou PE, symptomatickou DVT, symptomatickým rozšířením tromboflebitidy, rekurencí symptomatické tromboflebitidy nebo úmrtím do dne 47, byl výrazně snížen z 5,9 % ve skupině s placebem na 0,9 % ve skupině léčené fondaparinuxem v dávce 2,5 mg (snížení relativního rizika: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % až 91,7 % [ $p < 0,001$ ]). Incidence každé tromboembolické složky primárního cílového parametru byla rovněž významně snížena u pacientů léčených fondaparinuxem a to následovně: symptomatická PE [0 (0 %) vs. 5 (0,3 %) ( $p = 0,031$ )], symptomatická DVT [3 (0,2 %) vs. 18 (1,2 %); snížení relativního rizika 83,4 % ( $p < 0,001$ )], rozšíření symptomatické tromboflebitidy [4 (0,3 %) vs. 51 (3,4 %); snížení relativního rizika 92,2 % ( $p < 0,001$ )], rekurence symptomatické tromboflebitidy [5 (0,3 %) vs. 24 (1,6 %); snížení relativního rizika 79,2 % ( $p < 0,001$ )].

Výskyt mortality byl nižší a podobný mezi léčebnými skupinami s počtem 2 (0,1%) úmrtí ve skupině s fondaparinuxem oproti 1 (0,1 %) úmrtí ve skupině s placebem.

Účinnost léčby přetrvávala až do dne 77 a byla konzistentní ve všech předdefinovaných podskupinách včetně pacientů s varikózními žilami a pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou distálně od kolene.

Závažné krvácení se v průběhu léčby objevilo u 1 (0,1 %) pacienta léčeného fondaparinuxem a 1 (0,1 %) pacienta ve skupině s placebem. Klinicky významné nezávažné krvácení se objevilo u 5 (0,3 %) pacientů léčených fondaparinuxem a 8 (0,5 %) pacientů ve skupině s placebem.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná  $C_{\max} = 0,34$  mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace  $C_{\max}$  je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu  $C_{\max}$  a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:  $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a  $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se

zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,50$  (32%),  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,19$  (58%).

#### *Distribuce*

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ATIII, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěšňování s jinými léčivými přípravky.

#### *Biotransformace*

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

#### *Eliminace*

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

*Děti* - Použití fondaparinuxu k prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE) nebo k léčbě trombózy povrchových žil nebylo u této populace hodnoceno.

*Starší pacienti* - Renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedický zákrok byla plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát než u pacientů <65 let.

*Poškození ledvin* - Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min), u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinových funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin.

*Pohlaví* - Při zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

*Rasa* - Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

*Tělesná hmotnost* - Plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

*Poškození jater* - Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení  $C_{\max}$  a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat,

že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4)

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na zvířatech zaměřené na toxický vliv na reprodukci jsou vzhledem k limitované expozici nedostatečné.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci  
Kyselina chlorovodíková  
Hydroxid sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný brombutylovou nebo chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka se žlutým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka se žlutým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. března 2002  
Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirá a bezbarvá kapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině (viz bod 5.1).

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) u dospělých pacientů, u kterých není indikována urgentní (<120 minut) invazivní léčba (PCI) (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) u dospělých pacientů, kteří jsou léčeni trombolitiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfuční terapie.

Léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých (viz body 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Pacienti podstupující velký ortopedický nebo břišní výkon*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná pooperačně subkutánní injekcí.

Počáteční dávka by měla být podána 6 hodin po chirurgickém uzavření za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Léčba by měla pokračovat až do snížení rizika tromboembolických příhod, obvykle do propuštění pacienta, nejméně po dobu 5 až 9 dní po operaci. Zkušenost ukazuje, že u pacientů po operaci zlomeniny kyčle riziko VTE přetrvává déle než 9 dnů po operaci. U těchto pacientů má být zváženo použití prodloužené profylaxe fondaparinuxem až na dalších 24 dnů (viz bod 5.1).

*U pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací je třeba individuální posouzení*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s interním onemocněním byla klinicky studována délka léčby 6 – 14 dnů (viz bod 5.1).

*Léčba nestabilní anginy pectoris/infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI)*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně ve formě subkutánní injekce.

Léčba se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy a v léčbě se pokračuje po dobu maximálně 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve.

Pokud je u pacienta prováděna perkutánní koronární intervence (PCI), měl by být v průběhu PCI podán nefracionovaný heparin (UFH) podle běžné klinické praxe, přičemž je třeba vzít v úvahu potenciální riziko krvácení včetně doby od podání poslední dávky fondaparinuxu (viz bod 4.4). Doba opětovného zahájení subkutánního podávání přípravku Arixtra po vyjmutí vodiče by měla být určena na základě klinického posouzení. V pivotalní klinické studii s pacienty s UA/NSTEMI nebyla léčba fondaparinuxem zahájena dříve, než za 2 hodiny po vyjmutí vodiče.

*Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI)*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně. První dávka přípravku Arixtra se podává intravenózně a následující dávky se podávají subkutánní injekcí. Léčba se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy a v léčbě se pokračuje po dobu maximálně 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve.

Pokud je u pacienta prováděna PCI (jiná než primární), měl by být v průběhu PCI podán nefracionovaný heparin (UFH) podle běžné klinické praxe, přičemž je třeba vzít v úvahu potenciální riziko krvácení včetně doby od podání poslední dávky fondaparinuxu (viz bod 4.4). Doba opětovného zahájení subkutánního podávání fondaparinuxu po vyjmutí vodiče by měla být určena na základě klinického posouzení. V pivotalní klinické studii s pacienty se STEMI nebyla léčba fondaparinuxem zahájena dříve, než za 3 hodiny po vyjmutí vodiče.

- *Pacienti, kteří mají podstoupit rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (CABG)*  
U pacientů se STEMI nebo UA/NSTEMI, kteří mají podstoupit rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (CABG), by Arixtra pokud možno neměla být podána v průběhu 24 hodin před operací a léčba by měla být znovu zahájena 48 hodin po operaci.

*Léčba tromboflebitidy*

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně. Fondaparinux se podává formou podkožní injekce. Pacienti vhodní k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg, musí mít akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidu dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která je potvrzená ultrazvukovým vyšetřením nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy a po vyloučení současné flebotrombózy (hluboké žilní trombózy) nebo tromboflebitidy ve vzdálenosti menší 3 cm od safenofemorální junkce. Léčba má trvat nejméně 30 dnů a nejdéle 45 dnů u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (viz body 4.4 a 5.1). Lékaři by mohli pacientům doporučit, aby si podávali injekci přípravku Arixtra sami. Toto doporučení může lékař učinit pouze tehdy, když posoudí, že jsou pacienti schopni si injekci sami aplikovat a pokud si to samotní pacienti přejí. Lékaři by v takovém případě měli pacientům poskytnout jasné instrukce, jakým způsobem si mají injekci přípravku Arixtra správně aplikovat.

- *Pacienti s tromboflebitidou, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky*  
U pacientů s tromboflebitidou, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky, se fondaparinux nemá podávat (je-li to možné) v průběhu 24 hodin před chirurgickým výkonem. Fondaparinux je možné znovu začít podávat nejdříve 6 hodin po zákroku, za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Prevence VTE po operaci*

U pacientů podstupujících operaci vyžaduje podávání první injekce fondaparinuxu u pacientů  $\geq 75$  let a/nebo s tělesnou hmotností  $< 50$  kg a/nebo s poškozením ledvin s clearance kreatininu mezi 20 až 50 ml/min přísné dodržování načasování.

První dávka fondaparinuxu by neměla být podána dříve než 6 hodin po chirurgickém uzavření. Injekce by neměla být aplikována, pokud nebylo zastaveno krvácení. (Viz bod 4.4).

##### *Poškození ledvin:*

- *Profylaxe VTE* - Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu  $< 20$  ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu  $> 50$  ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.
- *Léčba UA/NSTEMI a STEMI* – Fondaparinux by neměl být podáván pacientům s clearance kreatininu  $< 20$  ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu  $> 20$  ml/min není nutná žádná úprava dávkování.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu  $< 20$  ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu  $> 50$  ml/min) není nutné žádné snížení dávky. Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla dosud hodnocena (viz bod 4.4).

##### *Poškození jater*

- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

*Pediatrická populace* - Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

##### *Nízká tělesná hmotnost*

- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - U pacientů s tělesnou hmotností  $< 50$  kg existuje zvýšené riziko krvácení. Eliminace fondaparinuxu se při nízké tělesné hmotnosti snižuje. Fondaparinux by měl být u pacientů s nízkou tělesnou hmotností podáván s opatrností (viz bod 4.4).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

### Způsob podání

- *Subkutánní podání*  
Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazováčkem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.
- *Intravenózní podání (pouze první dávka u pacientů se STEMI)*  
Intravenózně se přípravek podává existující intravenózní linkou buď přímo nebo za použití nízkobjemových minivaků (25 nebo 50 ml) s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného. Aby se při použití předplněných injekčních stříkaček zabránilo ztrátám léčivého přípravku, nevytlačujte vzduchovou bublinu ze stříkačky před podáním injekce. Po podání injekce je třeba intravenózní katetr dostatečně propláchnout fyziologickým roztokem, aby se zajistilo, že byl podán celý objem léčivého přípravku. Při podávání minivakem by infúze měla být aplikována během 1 až 2 minut.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu  $<20$  ml/min.

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Fondaparinux nesmí být podáván intramuskulárně.

#### *Krvácení*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček  $<50\,000/\text{mm}^3$ ), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

- *Při podávání v indikaci prevence VTE*, by látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.
- *Při léčbě UA/NSTEMI a STEMI* by fondaparinux měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími látkami zvyšujícími riziko krvácení (jako jsou inhibitory GPIIb/IIIa nebo trombolitika).

*Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení.

#### *PCI a riziko trombu vodicího katetru*

U pacientů se STEMI podstupujících primární PCI se podání fondaparinuxu před a v průběhu PCI nedoporučuje. Podobně u pacientů s UA/NSTEMI, kteří jsou v život ohrožujícím stavu vyžadujícím urgentní revaskularizaci, se podání fondaparinuxu před a v průběhu PCI nedoporučuje. Jedná se o pacienty s refrakterní nebo rekurentní anginou pectoris spojenou s dynamickou odchylkou úseku ST, se srdečním selháním, s život ohrožujícími arytmiemi nebo s hemodynamickou nestabilitou.

U pacientů s UA/NSTEMI a STEMI podstupujících PCI (jinou než primární) se podávání fondaparinuxu jako samotného antikoagulancia nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika vzniku trombu ve vodicím katetru (viz klinické studie v bodě 5.1). Proto by měl být v průběhu PCI (jiné než primární) podáván UFH jako podpůrná léčba podle běžné klinické praxe (viz dávkování v bodě 4.2).

#### *Pacienti s tromboflebitidou*

Před zahájením léčby fondaparinuxem je třeba potvrdit, že tromboflebitida je od safenofemorální junkce vzdálená více než 3 cm. Zároveň je třeba vyloučit současnou flebotrombózu pomocí kompresní ultrasonografie nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Zatím nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg u pacientů s tromboflebitidou a současnou flebotrombózou nebo u pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou blíže než 3 cm od safenofemorální junkce (viz body 4.2 a 5.1).

Bezpečnosti a účinnosti fondaparinuxu v dávce 2,5 mg nebyla zatím hodnocena u následujících skupin pacientů: pacienti s tromboflebitidou po skleroterapii nebo způsobenou následkem komplikací intravenózní kanyly, pacienti s anamnézou tromboflebitidy v průběhu posledních 3 měsíců, pacienti s anamnézou žilní tromboembolické příhody v průběhu posledních 6 měsíců nebo pacienti s aktivním nádorovým onemocněním (viz body 4.2 a 5.1).

#### *Mišní/Epidurální anestézie*

U pacientů podstupujících velký ortopedický výkon nelze při současném užití fondaparinuxu a míšní/epidurální anestézie nebo míšní punkce vyloučit míšní/epidurální nebo spinální hematomy, které mohou vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto vzácných příhod může být vyšší při pooperačním dlouhodobějším užití epidurálních katetrů nebo současném užití jiných léčiv ovlivňujících hemostázu.

#### *Starší pacienti*

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

#### *Nízká tělesná hmotnost*

- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Vylučování fondaparinuxu se snižuje s hmotností. U těchto pacientů by fondaparinux měl být podáván s opatrností (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou žádné dostupné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami.

- *Profylaxe VTE* - U pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min existuje zvýšené riziko krvácení a VTE a léčba by měla být podávána s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min.
- *Léčba UA/NSTEMI a STEMI* - Pro léčbu UA/NSTEMI a STEMI existují pouze omezené klinické údaje o použití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg jedenkrát denně u pacientů s clearance kreatininu mezi 20 a 30 ml/min. Proto by o tom, zda prospěch léčby převáží možná rizika, měl rozhodnout lékař (viz body 4.2 a 4.3).

- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí užívat u pacientů s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla zatím hodnocena.

#### *Těžké poškození jater*

- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - Není nutná úprava dávkování fondaparinuxu. Podávání fondaparinuxu by však mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

#### *Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)*

Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.

#### *Alergie na latex*

Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky může obsahovat suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragií (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia (warfarin), inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňují. Dávka fondaparinuxu (10 mg) v interakčních studiích byla vyšší než doporučená dávka pro současné indikace. Fondaparinux neovlivňuje INR aktivitu warfarinu, ani krvácivost při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

#### *Následující léčba jinými antikoagulancii*

Jestliže bude zahájena následující léčba s heparinem nebo LMWH, první injekce by měla být zpravidla podána jeden den po poslední injekci fondaparinuxu.

Jestliže je žádoucí následující léčba antagonisty vitamínu K, v léčbě s fondaparinuxem by se mělo pokračovat, dokud nebude dosaženo cílových hodnot INR.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

#### *Kojení*

Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

## Fertilita

Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení) a anémie. Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u:

- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle, léčených po dobu 3 týdnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 pacientů podstupujících břišní operaci, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 pacientů podstupujících léčbu UA nebo NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientů podstupujících léčbu STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu indikací. Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, seřazené dle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $<1/10\,000$ ).

| <b>Třída orgánového systému<br/>MedDRA</b>     | <b>Časté<br/>(<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt;1/10</math>)</b>                                                                                                                               | <b>Méně časté<br/>(<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt;1/100</math>)</b>    | <b>Vzácné<br/>(<math>\geq 1/10\,000</math>, <math>&lt;1/1\,000</math>)</b>                                   |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                     |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Pooperační infekce v ráně                                                                                    |
| <i>Poruchy krve a<br/>lymfatického systému</i> | Anémie, pooperační krvácení, utero-vaginální krvácení*, haemoptýza, hematurie, hematom, krvácení z dásní, purpura, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemartróza*, oční krvácení*, modřiny* | Trombocytopenie, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy | Retroperitoneální krvácení*, jaterní, intrakraniální/intracerebrální krvácení*                               |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>              |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí) |

| <b>Třída orgánového systému MedDRA</b>            | <b>Časté<br/>(≥ 1/100, &lt;1/10)</b> | <b>Méně časté<br/>(≥ 1/1 000, &lt;1/100)</b>                          | <b>Vzácné<br/>(≥ 1/10 000, &lt;1/1 000)</b>                                                                  |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>               |                                      |                                                                       | Hypokalémie, zvýšení nebiřkovinného dusíku (Npn) <sup>1</sup> *                                              |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |                                      | Bolest hlavy                                                          | Úzkost, zmatenost, závratě, somnolence, vertigo                                                              |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |                                      |                                                                       | Hypotenze                                                                                                    |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |                                      | Dyspnoe                                                               | Kašel                                                                                                        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |                                      | Nausea, zvracení                                                      | Bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem                                                          |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |                                      | Abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšení jaterních enzymů  | Bilirubinémie                                                                                                |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>              |                                      | Erytematózní vyrážka, svědění                                         |                                                                                                              |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  |                                      | Otok, periferní otok, bolest, horečka, bolest na hrudi, sekrece z ran | Reakce v místě injekce, bolest dolních končetin, únava, návaly horka, synkopa, zrudnutí kůže, genitální otok |

<sup>(1)</sup> Npn zastupuje dusíkaté nebiřkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

\* Nežádoucí účinky se vyskytovaly při vyšších dávkách 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

#### Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Krvácení bylo často hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů s UA/NSTEMI a STEMI. Incidence velkého krvácení, které se objevilo do 9. dne včetně, činila ve fázi III studií s UA/NSTEMI 2,1 % (fondaparinux) oproti 4,1 % (enoxaparin). Incidence závažné hemoragie dle modifikovaných TIMI kritérií, která se objevila do 9. dne včetně, činila ve fázi III studií se STEMI 1,1 % (fondaparinux) oproti 1,4 % (kontrolní přípravek [UFH/placebo]).

Ve fázi III studií s UA/NSTEMI byly kromě krvácení nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými nejméně u 1 % pacientů užívajících fondaparinux) bolest hlavy, bolest na hrudi a fibrilace síní.

Ve fázi III studií u pacientů se STEMI byly kromě krvácení nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými nejméně u 1 % pacientů léčených fondaparinuxem) fibrilace síní, pyrexie, bolest na hrudi, bolest hlavy, komorová tachykardie, zvracení a hypotenze.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné antidotum pro fondaparinux není známo.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.  
ATC kód: B01AX05

#### Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (ATIII) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na ATIII fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa ATIII. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávce 2,5 mg fondaparinux neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

#### Klinické studie

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedické operace dolních končetin léčených nejvýše 9 dnů:** klinický program fondaparinuxu byl navržen tak, aby prokázal účinnost fondaparinuxu v prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), tj. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. operace zlomeniny kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Více než 8 000 pacientů (fraktura kyčle – 1 711, náhrada kyčelního kloubu – 5 829, závažnější operace kolena – 1 367) bylo zařazeno v kontrolovaných klinických studiích fází II a III. Fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 6-8 hod. po operaci byla srovnávána s enoxaparinem 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod. před operací, nebo 30 mg dvakrát denně se začátkem podávání 12-24 hod. po operaci.

Ve společné analýze těchto studií byla předepsaná doporučená dávka fondaparinuxu proti enoxaparinu spojena se signifikantním poklesem (54% - [95% CI, 44%; 63%]) v počtu VTE vyhodnocených 11 dnů po operaci, nezávisle na typu provedené operace. Většina hlavních cílových parametrů příhod byla diagnostikována pomocí předem naplánované venografie a spočívala hlavně v distální DVT, avšak incidence proximální DVT byla také signifikantně redukována. Incidence symptomatické VTE, zahrnující PE, se v rámci jednotlivých skupin signifikantně nelišila.

Ve studiích proti enoxaparinu 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hodin před operací bylo pozorováno větší krvácení u 2,8% pacientů léčených fondaparinuxem v doporučené dávce, a u 2,6% s enoxaparinem.

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle léčených nejvýše 24 dnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe:**

V randomizované dvojité zaslepené studii bylo léčeno 737 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně po 7 +/- 1 dnů následujících po operaci fraktury kyčle. Na konci tohoto období 656 pacientů náhodně dostávalo fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebo po dalších 21 +/- 2 dnů. Fondaparinux způsobil významnou redukci v celkovém počtu VTE ve srovnání s placebem [3 pacienti (1,4%) proti 77 pacientům (35%)]. Většina (70/80) ze zaznamenaných VTE příhod byly venograficky prokázané nesymptomatické případy DVT. Fondaparinux také způsobil signifikantní redukci v počtu symptomatických VTE (DVT a/nebo PE) [1 (0,3%) proti 9 (2,7%) pacientům] včetně popsáných dvou smrtelných PE ve skupině s placebem. Závažné krvácení, vždy v místě operace, a žádné smrtelné bylo pozorováno u 8 pacientů (2,4%) léčených fondaparinuxem 2,5 mg ve srovnání s 2 (0,6%) s placebem.

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině:** Ve dvojité zaslepené klinické studii bylo 2927 pacientů randomizováno do skupiny dostávající fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo do skupiny dostávající dalteparin 5000 IU jedenkrát denně, s jednou předoperační injekcí o dávce 2500 IU a první pooperační injekcí o dávce 2500 IU, po dobu 7 ± 2 dny. Hlavními operačními místy byla oblast kolorektální, gastrická, hepatální, cholecystektomie a další operace žlučových cest. Šedesát devět procent pacientů podstoupilo operační zákrok pro zhoubný nádor. Pacienti podstupující urologickou operaci (kromě operace ledvin) nebo gynekologickou operaci, laparoskopický zákrok nebo cévní operaci nebyli do studie začleněni.

V této studii byla incidence celkové VTE 4,6 % (47/1027) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 6,1 % (62/1021) ve skupině dostávající dalteparin: snížení míry pravděpodobnosti [ 95 % CI ] = - 25,8 % [ -49,7 %, 9,5 % ]. Rozdíl v četnosti celkové VTE mezi léčenými skupinami, který nebyl statisticky významný, byl dán zejména redukcí asymptomatické distální DVT. Incidence symptomatické DVT byla u obou skupin podobná: 6 pacientů (0,4 %) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 5 pacientům (0,3 %) ve skupině dostávající dalteparin. V rozsáhlé podskupině pacientů podstupujících operaci zhoubného nádoru (69 % pacientů v souboru) byla četnost VTE 4,7 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 7,7 % ve skupině dostávající dalteparin.

Velké krvácení bylo zaznamenáno u 3,4 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,4 % pacientů užívajících dalteparin.

**Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací kvůli omezené pohyblivosti během akutních onemocnění:** V randomizované dvojité zaslepené studii bylo léčeno 839 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebem po dobu 6 – 14 dnů. V této studii byli zahrnuti akutně nemocní pacienti ve věku ≥60 let, u kterých se předpokládá klid na lůžku po dobu minimálně 4 dnů, a dále pacienti hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání NYHA třídy III/IV a/nebo akutní respirační onemocnění a/nebo akutní infekční nebo zánětlivé onemocnění. Fondaparinux signifikantně snížil celkový poměr VTE ve srovnání s placebem [18 pacientů (5,6 %) proti 34 pacientům (10,5 %)]. Většina příhod byly asymptomatické distální DVT. Fondaparinux také signifikantně snížil počet fatálních PE [0 pacientů (0,0 %) proti 5 pacientům (1,2 %)]. Závažnější krvácení bylo pozorováno u 1 pacienta (0,2 %) v každé skupině.

**Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI)**

Studie OASIS 5 byla dvojité zaslepená, randomizovaná studie hodnotící non-inferioritu fondaparinuxu v dávce 2,5 mg podávané subkutánně jedenkrát denně v porovnání s enoxaparinem 1 mg/kg podávaným subkutánně 2x denně u přibližně 20 000 pacientů s UA/NSTEMI. Všem pacientům byla poskytnuta standardní lékařská péče ke zvládnutí UA/NSTEMI, u 34 % pacientů byla provedena PCI a 9 % pacientů podstoupilo CABG. Průměrná délka léčby byla 5,5 dne ve skupině léčené

fondaparinuxem a 5,2 dny ve skupině léčené enoxaparinem. Pokud byla prováděna PCI, dostávali pacienti jako doplňkovou léčbu buď fondaparinux intravenózně (pacienti léčení fondaparinuxem) nebo UFH intravenózně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti (pacienti léčení enoxaparinem), v závislosti na době poslední subkutánní dávky a plánovaném použití inhibitorů GP IIb/IIIa. Průměrný věk pacientů byl 67 let a přibližně 60 % pacientů bylo nejméně ve věku 65 let. Přibližně 40 % pacientů mělo mírné renální poškození (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) a přibližně 17 % pacientů mělo středně závažné renální poškození (clearance kreatininu  $\geq 30$  až  $< 50$  ml/min).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ukazatel složený z úmrtí, infarktu myokardu (IM) a refrakterní ischemie (RI) v průběhu 9 dnů od randomizace. Ve skupině pacientů užívajících fondaparinux došlo k hodnocené příhodě k 9. dni u 5,8 % pacientů v porovnání s 5,7 % pacientů ve skupině užívající enoxaparin (poměr rizik 1,01; 95% IS; 0,90; 1,13; jednostranná p-hodnota non-inferiority = 0,003).

K 30. dni byla incidence mortality z jakýchkoli příčin významně snížena z 3,5 % zaznamenaných u enoxaparinu na 2,9 % zaznamenaných u fondaparinuxu (poměr rizik 0,83; 95 % IS; 0,71; 0,97;  $p = 0,02$ ). V incidence IM a RI nebyl ve skupině užívající fondaparinux a ve skupině užívající enoxaparin zaznamenán statisticky významný rozdíl.

V den 9 byla incidence velkého krvácení 2,1 % pro fondaparinux a 4,1 % pro enoxaparin (poměr rizik 0,52; 95% IS; 0,44; 0,61;  $p < 0,001$ ).

Zjištěná účinnost a incidence velkého krvácení byly konzistentní pro různé předem specifikované podskupiny pacientů, jako jsou staří pacienti, pacienti s renálním poškozením a také pacienti současně užívající antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, thienopyridiny nebo inhibitory GP IIb/IIIa).

V podskupině pacientů léčených fondaparinuxem nebo enoxaparinem, kteří podstoupili PCI, bylo hlášeno úmrtí/IM/RI v průběhu 9 dnů od randomizace u 8,8 % pacientů léčených fondaparinuxem a u 8,2 % pacientů léčených enoxaparinem (poměr rizik 1,08; 95 % IS; 0,92; 1,27). V této podskupině byla incidence velkého krvácení 9. den 2,2 % ve skupině pacientů užívajících fondaparinux a 5,0 % ve skupině pacientů užívajících enoxaparin (poměr rizik 0,43; 95 % IS; 0,33; 0,57). U pacientů podstupujících PCI byla incidence vzniku trombu ve vodicím katetru související s léčbou 1 % u pacientů léčených fondaparinuxem oproti 0,3 % u pacientů léčených enoxaparinem

#### **Přidání nízké vs. standardní dávky UFH k léčbě fondaparinuxem u pacientů s nestabilní anginou pectoris (UA) nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI) u pacientů podstupujících PCI**

Ve studii s 3235 pacienty s vysokým rizikem UA/NSTEMI s plánovanou angiografií léčenými fondaparinuxem v otevřeném režimu (OASIS 8/FUTURA), bylo 2026 pacientů, u nichž byla indikována PCI, randomizováno do dvou skupin s dvojitě zaslepeným režimem podávání UFH jako podpůrné léčby. Všichni zařazení pacienti dostávali 2,5 mg fondaparinuxu subkutánně jednou denně po dobu až 8 dnů nebo do propuštění z nemocnice. Randomizovaní pacienti dostávali UFH buď v režimu „nízké dávky“ (50 U/kg bez ohledu na plánované podání GPIIb/IIIa; bez úpravy podle ACT) nebo „standardní dávky“ (bez podání GPIIb/IIIa: 85 U/kg, s úpravou dávky podle ACT; při plánovaném podání GPIIb/IIIa: 60 U/kg, s úpravou dávky podle ACT) bezprostředně před zahájením PCI.

Výchozí charakteristiky a trvání léčby fondaparinuxem byly srovnatelné v obou skupinách léčených UFH. U pacientů randomizovaných do skupiny se „standardní dávkou UFH“ byl medián dávky UFH 85 U/kg, u skupiny s „nízkou dávkou UFH“ byl medián dávky UFH 50 U/kg.

Primární výsledek se skládal z periprocedurálního PCI (peri-PCI, definováno jako čas od randomizace až do 48 hodin po PCI) velkého nebo malého krvácení, nebo velkých komplikací v místě žilního přístupu.

| Výsledky                                                                                            | Incidence                      |                                     | Poměr rizik <sup>1</sup><br>(95%CI) | p-hodnota |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
|                                                                                                     | Nízká dávka<br>UFH<br>N = 1024 | Standardní<br>dávka UFH<br>N = 1002 |                                     |           |
| Primární<br>Peri-PCI velké nebo malé<br>krvácení, nebo velké komplikace<br>v místě žilního přístupu | 4,7%                           | 5,8%                                | 0,80 (0,54, 1,19)                   | 0,267     |
| Sekundární                                                                                          |                                |                                     |                                     |           |
| Peri-PCI velké krvácení                                                                             | 1,4%                           | 1,2%                                | 1,14 (0,53, 2,49)                   | 0,734     |
| Peri-PCI malé krvácení                                                                              | 0,7%                           | 1,7%                                | 0,40 (0,16, 0,97)                   | 0,042     |
| Velké komplikace v místě žilního<br>přístupu                                                        | 3,2%                           | 4,3%                                | 0,74 (0,47, 1,18)                   | 0,207     |
| Peri-PCI velké krvácení nebo<br>úmrtí, IM nebo TVR 30. den                                          | 5,8%                           | 3,9%                                | 1,51 (1,0, 2,28)                    | 0,051     |
| Úmrtí, IM nebo TVR 30. den                                                                          | 4,5%                           | 2,9%                                | 1,58 (0,98, 2,53)                   | 0,059     |

1: Poměr rizik: nízká dávka/standardní dávka

Vysvětlivky: IM – infarkt myokardu. TVR – revaskularizace postižené cévy

Incidence trombu ve vodícím katetru související s léčbou v průběhu PCI byla 0,1 % (1/1002) u pacientů randomizovaných do skupiny se „standardní dávkou“ UFH a 0,5 % (5/1024) u pacientů randomizovaných do skupiny s „nízkou dávkou“ UFH.

U čtyř nerandomizovaných pacientů (0,3 %) došlo ke vzniku trombu v katetru v průběhu diagnostické koronární angiografie. U dvanácti zařazených pacientů (0,37 %) došlo ke vzniku trombu v arteriálním pouzdře, z toho bylo 7 případů hlášeno v průběhu angiografie a 5 v průběhu PCI.

### Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI)

Studie OASIS 6 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost fondaparinuxu v dávce 2,5 mg jedenkrát denně ve srovnání s běžnou péčí (placebo (47 %) nebo UFH (53 %) u přibližně 12 000 pacientů se STEMI. Všem pacientům byla poskytnuta standardní lékařská péče ke zvládnutí STEMI, včetně primární PCI (31 %), podávání trombolitik (45 %) nebo bez reperfuze léčby (24 %). Ve skupině pacientů, kteří byli léčeni trombolitiky, dostávalo 84 % pacientů fibrin-nespecifická trombolytika (zejména streptokinázu). Průměrná délka léčby fondaparinuxem byla 6,2 dní. Průměrný věk pacientů byl 61 let a přibližně 40 % pacientů bylo nejméně ve věku 65 let. Přibližně 40 % pacientů mělo mírné renální poškození (clearance kreatininu  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min) a přibližně 14 % pacientů mělo středně závažné renální poškození (clearance kreatininu  $\geq 30$  až  $< 50$  ml/min).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ukazatel složený z úmrtí a opakovaného infarktu myokardu (re-IM) v průběhu 30 dnů od randomizace. Incidence úmrtí/re-IM k 30. dni byla významně snížena z 11,1 % v kontrolní skupině na 9,7 % ve skupině pacientů užívajících fondaparinux (poměr rizik 0,86; 95 % IS; 0,77; 0,96;  $p = 0,008$ ). V předem určené skupině, kde byl porovnáván fondaparinux s placebem (tj. pacienti léčeni fibrin-nespecifickými trombolitiky (77,3 %), bez reperfuze terapie (22 %), pacienti léčeni fibrin-specifickými trombolitiky (0,3 %), pacienti podstupující primární PCI (0,4 %) byla incidence úmrtí/re-IM k 30. dni významně snížena ze 14,0 % ve skupině dostávající placebo na 11,3 % (poměr rizik 0,80; 95 % IS, 0,69, 0,93,  $p = 0,003$ ). V předem určené skupině, kde byl porovnáván fondaparinux s UFH (pacienti, kteří podstoupili primární PCI (58,5 %), pacienti léčeni fibrin-specifickými trombolitiky (13 %), pacienti léčeni fibrin-nespecifickými trombolitiky (2,6 %) a pacienti bez reperfuze terapie (25,9 %) nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi účinkem fondaparinuxu a UFH na incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni: incidence 8,3 % pro fondaparinux a 8,7 % pro UFH (poměr rizik 0,94; 95 % IS, 0,79, 1,11  $p = 0,460$ ). Nicméně v této skupině došlo u pacientů, kteří dostávali trombolytika nebo u pacientů bez reperfuze (tj. u pacientů, kteří nepodstoupili primární PCI) ke statisticky významnému snížení incidence úmrtí/re-IM k 30. dni ze 14,3 % u pacientů užívajících UFH na 11,5% u pacientů užívajících fondaparinux (poměr rizik 0,79; 95 % IS, 0,64, 0,98,  $p = 0,03$ ).

Došlo též k významnému snížení incidence mortality z jakýchkoli příčin k 30. dni z 8,9 % v kontrolní skupině na 7,8 % ve skupině užívající fondaparinux (poměr rizik 0,87; 95% IS, 0,77; 0,98,  $p = 0,02$ ). Rozdíl v incidenci mortality byl statisticky významný ve skupině 1 (komparátorem bylo placebo), nikoli však ve skupině 2 (komparátorem byl UFH). Příznivé ovlivnění mortality zaznamenané ve skupině dostávající fondaparinux, přetrvávalo až do konce následného sledování ve dni 180.

U pacientů, kteří byli léčeni trombolitiky, snižoval fondaparinux významně incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni ze 13,6 % u kontrolní skupiny na 10,9 % (poměr rizik 0,79; 95% IS, 0,68; 0,93,  $p=0,003$ ). U pacientů, u kterých zpočátku nebyla provedena reperfúze, byla incidence úmrtí/re-IM k 30. dni signifikantně snížena z 15 % v kontrolní skupině na 12,1 % ve skupině dostávající fondaparinux (poměr rizik 0,79; 95 % IS, 0,65; 0,97,  $p = 0,023$ ). U pacientů, kteří podstoupili primární PCI, nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl v incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni [6,0 % ve skupině užívající fondaparinux oproti 4,8 % v kontrolní skupině; poměr rizik 1,26; 95 % IS, 0,96, 1,66].

Do 9. dne bylo u 1,1 % pacientů léčených fondaparinuxem a u 1,4 % pacientů kontrolní skupiny zaznamenáno závažné krvácení. U pacientů, kteří dostávali trombolytika, se závažné krvácení objevilo u 1,3 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,0 % pacientů kontrolní skupiny. U pacientů, u kterých nebyla zpočátku provedena reperfúze, byla incidence závažného krvácení 1,2 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 1,5 % v kontrolní skupině. U pacientů podstupujících primární PCI byla incidence velkého krvácení 1,0 % ve skupině užívající fondaparinux a 0,4 % v kontrolní skupině.

U pacientů podstupujících primární PCI byla incidence trombu vodícího katetru související s léčbou 1,2 % ve skupině s fondaparinuxem oproti 0 % v kontrolní skupině.

Zjištěná účinnost a incidence velkého krvácení byly konzistentní pro různé předem specifikované podskupiny pacientů, jako jsou staří pacienti, pacienti s renálním poškozením a také pacienti současně užívající antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, thienopyridiny).

### **Léčba pacientů s akutní, symptomatickou, spontánní tromboflebitidou bez současné flebotrombózy (DVT)**

Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (CALISTO) zahrnovala 3002 pacientů s akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidou dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která byla potvrzená kompresní ultrasonografií. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří měli současnou DVT nebo tromboflebitidu lokalizovanou ve vzdálenosti kratší než 3 cm od safenofemorální junctce. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou poruchu jaterních funkcí, těžkou poruchu renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min), nízkou tělesnou hmotnost (< 50 kg), aktivní nádorové onemocnění, symptomatickou plicní embolií, kteří v nedávné době prodělali DVT/PE (před <6 měsíci) nebo tromboflebitidu (před < 90 dní), měli tromboflebitidu související se skleroterapií nebo vzniklou následkem komplikací intravenózní kanyly, nebo kteří měli vysoké riziko krvácení.

Pacienti byli randomizováni k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg jednou denně nebo k podávání placebo po dobu 45 dnů. Léčba byla doplněna elastickými punčochami, analgetickou a/nebo lokální protizánětlivou léčbou NSAID. Následné sledování pokračovalo až do dne 77. Populaci pacientů ve studii tvořily z 64 % ženy, medián věku byl 58 let a 4,4 % pacientů mělo clearance kreatininu <50 ml/min.

Primární cílový parametr účinnosti, který byl tvořen symptomatickou PE, symptomatickou DVT, symptomatickým rozšířením tromboflebitidy, rekurencí symptomatické tromboflebitidy nebo úmrtím do dne 47, byl výrazně snížen z 5,9 % ve skupině s placebem na 0,9 % ve skupině léčené fondaparinuxem v dávce 2,5 mg (snížení relativního rizika: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % až 91,7 % [ $p<0,001$ ]). Incidence každé tromboembolické složky primárního cílového parametru byla rovněž významně snížena u pacientů léčených fondaparinuxem a to následovně: symptomatická PE [0 (0 %) vs, 5 (0,3 %) ( $p=0,031$ )], symptomatická DVT [3 (0,2 %) vs, 18 (1,2 %); snížení relativního rizika 83,4 % ( $p<0,001$ )], rozšíření symptomatické tromboflebitidy [4 (0,3 %) vs, 51 (3,4 %); snížení relativního rizika 92,2 % ( $p<0,001$ )], rekurence symptomatické tromboflebitidy [5 (0,3 %) vs, 24 (1,6 %); snížení relativního rizika 79,2 % ( $p<0,001$ )].

Výskyt mortality byl nižší a podobný mezi léčebnými skupinami s počtem 2 (0,1%) úmrtí ve skupině s fondaparinuxem oproti 1 (0,1 %) úmrtí ve skupině s placebem.

Účinnost léčby přetrvávala až do dne 77 a byla konzistentní ve všech předdefinovaných podskupinách včetně pacientů s varikózními žilami a pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou distálně od kolene.

Závažné krvácení se v průběhu léčby objevilo u 1 (0,1 %) pacienta léčeného fondaparinuxem a 1 (0,1 %) pacienta ve skupině s placebem. Klinicky významné nezávažné krvácení se objevilo u 5 (0,3 %) pacientů léčených fondaparinuxem a 8 (0,5 %) pacientů ve skupině s placebem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100 %). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná  $C_{\max} = 0,34$  mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace  $C_{\max}$  je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při subkutánním podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu  $C_{\max}$  a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:  $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a  $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu:  $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

### *Distribuce*

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů).

*In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ATIII, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

### *Biotransformace*

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

### *Eliminace*

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77 % ledvinami v nezměněné podobě.

### Zvláštní skupiny pacientů

*Děti* - Použití fondaparinuxu k prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), k léčbě trombózy povrchových žil nebo akutního koronárního syndromu (ACS) nebylo u této populace hodnoceno.

*Starší pacienti* - Renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedický zákrok byla plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát než u pacientů <65 let.

*Poškození ledvin* - Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min), u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinových funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin.

*Pohlaví* - Při zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

*Rasa* - Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

*Tělesná hmotnost* - Plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

*Poškození jater* - Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení  $C_{max}$  a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4)

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na zvířatech zaměřené na toxický vliv na reprodukci jsou vzhledem k limitované expozici nedostatečné.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci  
Kyselina chlorovodíková  
Hydroxid sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Pokud je sodná sůl fondaparinuxu přidávána k 0,9% roztoku chloridu sodného v minivaku, je nejvhodnější podat roztok okamžitě, ale roztok může být též uchováván při pokojové teplotě po dobu maximálně 24 hodin.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný brombutylovou nebo chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s modrým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s modrým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou. Intravenózně se přípravek podává existující linkou buď přímo nebo za použití nízkoobjemových minivaků (25 nebo 50 ml) s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/001-004  
EU/1/02/206/021  
EU/1/02/206/022  
EU/1/02/206/023

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fondaparinuxum natricum 5 mg v 0,4 ml roztoku pro injekce.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlá kapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embolie (PE) u dospělých pacientů, s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností  $< 50$  kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností  $> 100$  kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulanty by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů  $\geq 75$  let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (Viz bod 4.4).

##### *Poškození ledvin*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4).

Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností ( $> 100$  kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3).

#### *Poškození jater*

U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní rasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní rása by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou Arixtrou u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

#### *Krvácení*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm<sup>3</sup>), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před <3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopido-*gre*l) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

#### *Míšní/Epidurální anestézie*

U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

### *Starší pacienti*

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku <65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0%, 4,5% a 6,5%. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5%, 3,6% a 8,3%, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5%, 6,6% a 7,4%. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

### *Nízká tělesná hmotnost*

Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností <50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

### *Poškození ledvin*

Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) a 14,5% (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) a 11,1% (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) a 10,7% (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měla by být užívána s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

### *Těžké poškození jater*

Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

### *Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)*

Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.

### *Alergie na latex*

Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulantia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

##### Kojení

Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

##### Fertilita

Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení). Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u:

- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle, léčených po dobu 3 týdnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 pacientů podstupujících břišní operaci, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 pacientů podstupujících léčbu UA nebo NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientů podstupujících léčbu STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu indikací. Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, seřazené dle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $<1/10\,000$ ).

| <b>Třída orgánového systému MedDRA</b>            | <b>Časté<br/>(≥ 1/100, &lt;1/10)</b>                                                                                                                                                            | <b>Méně časté<br/>(≥ 1/1 000, &lt;1/100)</b>                                  | <b>Vzácné<br/>(≥ 1/10 000, &lt;1/1 000)</b>                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Pooperační infekce v ráně                                                                                    |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>        | Anémie, pooperační krvácení, utero-vaginální krvácení*, haemoptýza, hematurie, hematom, krvácení z dásní, purpura, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemartróza*, oční krvácení*, modřiny* | Trombocytopenie, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy | Retroperitoneální krvácení*, jaterní, intrakraniální/ intracerebrální krvácení*                              |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí) |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypokalémie, zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) <sup>1</sup> *                                              |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |                                                                                                                                                                                                 | Bolest hlavy                                                                  | Úzkost, zmatenost, závratě, somnolence, vertigo                                                              |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypotenze                                                                                                    |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |                                                                                                                                                                                                 | Dyspnoe                                                                       | Kašel                                                                                                        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |                                                                                                                                                                                                 | Nausea, zvracení                                                              | Bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem                                                          |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |                                                                                                                                                                                                 | Abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšení jaterních enzymů          | Bilirubinémie                                                                                                |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>              |                                                                                                                                                                                                 | Erytematózní vyrážka, svědění                                                 |                                                                                                              |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  |                                                                                                                                                                                                 | Otok, periferní otok, bolest, horečka, bolest na hrudi, sekrece z ran         | Reakce v místě injekce, bolest dolních končetin, únava, návaly horka, synkopa, zrudnutí kůže, genitální otok |

<sup>(1)</sup> Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

\* Nežádoucí účinky se vyskytovaly při vyšších dávkách 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost fondaparinuxu u pediatrických pacientů nebyla stanovena. V otevřené, jednoramenné retrospektivní nerandomizované jednocentrové klinické studii s 366 pediatrickými pacienty s VTE léčenými fondaparinuxem byl bezpečnostní profil následující:

Závažné krvácivé příhody podle definice ISTH (n = 7; 1,9 %): U 1 pacienta (0,3 %) došlo ke klinicky zjevnému krvácení, u 3 pacientů (0,8 %) k závažnému krvácení a u 3 pacientů (0,8 %) k závažnému krvácení, které vyžadovalo chirurgický zákrok. Příhody závažného krvácení vedly u 4 pacientů k přerušení léčby fondaparinuxem a u 3 pacientů k ukončení léčby fondaparinuxem.

Kromě toho se u 8 pacientů (2,2 %) vyskytlo zjevné krvácení, při kterém byl podán krevní produkt a které nebylo přímo způsobeno základním onemocněním pacienta, a u 4 pacientů (1,1 %) se vyskytlo krvácení, které vyžadovalo lékařský nebo chirurgický zákrok. Všechny tyto příhody byly důvodem k přerušení nebo vysazení léčby fondaparinuxem s výjimkou 1 pacienta, u něhož nebylo opatření přijaté s fondaparinuxem hlášeno.

Dalších 65 pacientů (17,8 %) uvádělo jiné zjevné krvácení nebo menstruační krvácení, které vedlo k lékařské konzultaci a/nebo zákroku.

Byly zaznamenány následující nežádoucí příhody zvláštního významu (n = 189, 51,6 %): anémie (27 %), trombocytopenie (18 %), alergické reakce (1 %) a hypokalémie (14 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.

Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krváčovými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.

ATC kód: B01AX05

#### Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

## Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

### *Léčba hluboké žilní trombózy*

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥50 kg, ≤100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistou vitamínu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9% a 4,1% resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1% pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2% pacientů s enoxaparinem.

### *Léčba plicní embolie*

Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčení nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocené účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8 % k 5 %, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3 % pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1 % pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

### *Léčba žilního tromboembolismu (VTE) u pediatrických pacientů*

Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pediatrických pacientů nebyla v prospektivních randomizovaných klinických hodnoceních stanovena (viz bod 4.2).

V otevřené, jednoramenné, retrospektivní, nerandomizované jednocentrové klinické studii bylo 366 pediatrických pacientů postupně léčeno fondaparinuxem. Z těchto 366 pacientů bylo do souboru analýzy účinnosti zahrnuto 313 pacientů s diagnózou VTE, z nichž 221 pacientů uvedlo užívání fondaparinuxu po dobu > 14 dní a jiných antikoagulancií po dobu < 33 % celkové doby léčby fondaparinuxem. Nejčastějším typem VTE byla trombóza související s katétretem (n = 179, 48,9 %); 86 pacientů mělo trombózu dolních končetin, 22 pacientů mělo trombózu mozkových žil a splavů a 9 pacientů mělo plicní embolii. Pacientům byla zahájena léčba fondaparinuxem v dávce 0,1 mg/kg jednou denně, přičemž u pacientů s hmotností nad 20 kg byly dávky zaokrouhleny na nejbližší předplněnou injekční stříkačku (2,5 mg, 5 mg nebo 7,5 mg). U pacientů vážících 10–20 kg bylo dávkování založeno na tělesné hmotnosti bez zaokrouhlování na nejbližší předplněnou injekční stříkačku. Hladiny fondaparinuxu byly monitorovány po druhé nebo třetí dávce až do dosažení

terapeutických hladin. Hladiny fondaparinuxu byly poté sledovány zpočátku každý týden a poté každé 1–3 měsíce ambulantně. Úpravy dávkování byly prováděny tak, aby bylo dosaženo maximální koncentrace fondaparinuxu v krvi v rámci terapeutického cíle 0,5–1,0 mg/l. Maximální dávka neměla překročit 7,5 mg/den.

Pacienti dostávali počáteční mediánovou dávku přibližně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, což znamená mediánovou dávku 1,37 mg ve skupině s tělesnou hmotností < 20 kg, 2,5 mg ve skupině s tělesnou hmotností 20 až < 40 kg, 5 mg ve skupině s tělesnou hmotností 40 až < 60 kg a 7,5 mg ve skupině s tělesnou hmotností ≥ 60 kg. Na základě mediánových hodnot trvalo dosažení terapeutických hladin ve všech věkových skupinách přibližně 3 dny (viz bod 5.2). Ve studii byl medián trvání léčby fondaparinuxem 85,0 dní (rozmezí 1 až 3 768 dní).

Primární účinnost byla založena na měření podílu pediatrických pacientů s úplným vymizením sraženiny do 3 měsíců (± 15 dní). Přehledy úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE pacientů ve 3. měsíci jsou uvedeny podle věkových a hmotnostních skupin v tabulce 1 a 2.

**Tabulka 1. Přehled úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE do 3. měsíce podle věkových skupin**

| <b>Parametr</b>                               | <b>&lt; 2 roky<br/>(N = 30)<br/>n (%)</b> | <b>≥ 2 až &lt; 6 let<br/>(N = 61)<br/>n (%)</b> | <b>≥ 6 až &lt; 12 let<br/>(N = 72)<br/>n (%)</b> | <b>≥ 12 až &lt; 18 let<br/>(N = 150)<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Úplné vymizení alespoň jedné sraženiny, n (%) | 14 (46,7)                                 | 26 (42,6)                                       | 38 (52,8)                                        | 65 (43,3)                                          |
| Úplné vymizení všech sraženin, n (%)          | 14 (46,7)                                 | 25 (41,0)                                       | 37 (51,4)                                        | 64 (42,7)                                          |

**Tabulka 2. Přehled úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE do 3. měsíce podle hmotnostních skupin**

| <b>Parametr</b>                               | <b>&lt; 20 kg<br/>(N = 91)<br/>n (%)</b> | <b>20 až &lt; 40 kg<br/>(N = 78)<br/>n (%)</b> | <b>40 až &lt; 60 kg<br/>(N = 70)<br/>n (%)</b> | <b>≥ 60 kg<br/>(N = 73)<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Úplné vymizení alespoň jedné sraženiny, n (%) | 42 (46,2)                                | 42 (53,8)                                      | 30 (42,9)                                      | 28 (38,4)                             |
| Úplné vymizení všech sraženin, n (%)          | 41 (45,1)                                | 42 (53,8)                                      | 29 (41,4)                                      | 27 (37,0)                             |

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

### *Absorpce*

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná  $C_{\max}$  = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace  $C_{\max}$  je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu  $C_{\max}$  a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:  $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %),  $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) a  $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacientů se

zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,50$  (32 %),  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,19$  (58 %).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 -100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 1,41$  (23%),  $T_{\max}(\text{h}) - 2,4(8\%)$  a  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,52$  (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0,97 a 1,92 pro  $C_{\max}(\text{mg/l})$  a 0,24 a 0,95 pro  $C_{\min}(\text{mg/l})$ .

#### *Distribuce*

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

#### *Biotransformace*

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

#### *Eliminace*

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

*Děti* – farmakokinetické parametry jednou denně podávaného subkutánního fondaparinuxu měřené jako antifaktorová aktivita Xa byly charakterizovány ve studii FDPX-IJS-7001, retrospektivní studii prováděné u pediatrických pacientů. Přibližně 60 % pacientů nevyžadovalo v průběhu léčby žádnou úpravu dávky k dosažení terapeutické koncentrace fondaparinuxu v krvi (0,5–1,0 mg/l); téměř 20 % vyžadovalo jednu úpravu dávky, 11 % dvě úpravy dávky a přibližně 10 % vyžadovalo v průběhu léčby více než dvě úpravy dávky k dosažení terapeutických koncentrací fondaparinuxu (viz tabulka 3).

**Tabulka 3. Použité úpravy dávky během studie FDPX-IJS-7001**

| Hladiny Anti-Xa založené na fondaparinuxu (mg/l) | Úprava dávky               |
|--------------------------------------------------|----------------------------|
| < 0,3                                            | Zvýšení dávky o 0,03 mg/kg |
| 0,3–0,49                                         | Zvýšení dávky o 0,01 mg/kg |
| 0,5–1                                            | Beze změny                 |
| 1,01–1,2                                         | Snížení dávky o 0,01 mg/kg |
| > 1,2                                            | Snížení dávky o 0,03 mg/kg |

Farmakokinetika jednou denně podávaného subkutánního fondaparinuxu, měřená jako anti-Xa aktivita, byla charakterizována u 24 pediatrických pacientů s VTE. FK model pediatrické populace byl vytvořen kombinací údajů o FK pediatrické populace s údaji od dospělých. Populační FK model předpověděl, že hodnoty  $C_{\max ss}$  a  $C_{\min ss}$  dosažené u pediatrických pacientů se přibližně rovnají hodnotám  $C_{\max ss}$  a  $C_{\min ss}$  dosaženým u dospělých, což naznačuje, že dávkovací režim 0,1 mg/kg/den je

vhodný. Kromě toho pozorované údaje u dětí spadají do 95% predikčního intervalu údajů u dospělých, což je další důkaz, že dávka 0,1 mg/kg/den je u pediatrických pacientů vhodná.

*Starší pacienti* - renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů < 65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

*Poškození ledvin* - ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

*Tělesná hmotnost* - plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

*Pohlaví* - po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

*Rasa* - Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

*Poškození jater* - Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení  $C_{max}$  a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4)

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný  
Voda na injekci  
Kyselina chlorovodíková  
Hydroxid sodný

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra 5mg/0,4 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s oranžovým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s oranžovým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fondaparinuxum natricum 7,5 mg v 0,6 ml roztoku pro injekce.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlá kapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embolie (PE) u dospělých pacientů, s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností  $< 50$  kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností  $> 100$  kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulanty by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Starší pacienti*- Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů  $\geq 75$  let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (Viz bod 4.4).

#### *Poškození ledvin*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4). Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností ( $> 100$  kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) (viz bod 4.3).

#### *Poškození jater*

U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předpřipravené injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytláčujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou Arixtrou u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

#### *Krvácení*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm<sup>3</sup>), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před <3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

#### *Míšní/Epidurální anestézie*

U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

### *Starší pacienti*

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku <65 let, 65-75 let a >75 let byl 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

### *Nízká tělesná hmotnost*

Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností <50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz body 4.2 a 5.2).

### *Poškození ledvin*

Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měla by být užívána s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (Viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance Kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

### *Těžké poškození jater*

Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

### *Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)*

Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.

### *Alergie na latex*

Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulantia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

##### Kojení

Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

##### Fertilita

Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení). Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u:

- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle, léčených po dobu 3 týdnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 pacientů podstupujících břišní operaci, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 pacientů podstupujících léčbu UA nebo NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientů podstupujících léčbu STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu indikací. Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, seřazené dle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $<1/10\,000$ ).

| <b>Třída orgánového systému MedDRA</b>            | <b>Časté<br/>(≥ 1/100, &lt;1/10)</b>                                                                                                                                                            | <b>Méně časté<br/>(≥ 1/1 000, &lt;1/100)</b>                                  | <b>Vzácné<br/>(≥ 1/10 000, &lt;1/1 000)</b>                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Pooperační infekce v ráně                                                                                    |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>        | Anémie, pooperační krvácení, utero-vaginální krvácení*, haemoptýza, hematurie, hematom, krvácení z dásní, purpura, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemartróza*, oční krvácení*, modřiny* | Trombocytopenie, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy | Retroperitoneální krvácení*, jaterní, intrakraniální/ intracerebrální krvácení*                              |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí) |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypokalémie, zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) <sup>1</sup> *                                              |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |                                                                                                                                                                                                 | Bolest hlavy                                                                  | Úzkost, zmatenost, závratě, somnolence, vertigo                                                              |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypotenze                                                                                                    |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |                                                                                                                                                                                                 | Dyspnoe                                                                       | Kašel                                                                                                        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |                                                                                                                                                                                                 | Nausea, zvracení                                                              | Bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem                                                          |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |                                                                                                                                                                                                 | Abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšení jaterních enzymů          | Bilirubinémie                                                                                                |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>              |                                                                                                                                                                                                 | Erytematózní vyrážka, svědění                                                 |                                                                                                              |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  |                                                                                                                                                                                                 | Otok, periferní otok, bolest, horečka, bolest na hrudi, sekrece z ran         | Reakce v místě injekce, bolest dolních končetin, únava, návaly horka, synkopa, zrudnutí kůže, genitální otok |

<sup>(1)</sup> Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

\* Nežádoucí účinky se vyskytovaly při vyšších dávkách 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost fondaparinuxu u pediatrických pacientů nebyla stanovena. V otevřeném, jednoramenném retrospektivním nerandomizovaném jednocentrovém klinickém studiu s 366 pediatrickými pacienty s VTE léčenými fondaparinuxem byl bezpečnostní profil následující:

Závažné krvácivé příhody podle definice ISTH (n = 7; 1,9 %): U 1 pacienta (0,3 %) došlo ke klinicky zjevnému krvácení, u 3 pacientů (0,8 %) k závažnému krvácení a u 3 pacientů (0,8 %) k závažnému krvácení, které vyžadovalo chirurgický zákrok. Příhody závažného krvácení vedly u 4 pacientů k přerušení léčby fondaparinuxem a u 3 pacientů k ukončení léčby fondaparinuxem.

Kromě toho se u 8 pacientů (2,2 %) vyskytlo zjevné krvácení, při kterém byl podán krevní produkt a které nebylo přímo způsobeno základním onemocněním pacienta, a u 4 pacientů (1,1 %) se vyskytlo krvácení, které vyžadovalo lékařský nebo chirurgický zákrok. Všechny tyto příhody byly důvodem k přerušení nebo vysazení léčby fondaparinuxem s výjimkou 1 pacienta, u něhož nebylo opatření přijaté s fondaparinuxem hlášeno.

Dalších 65 pacientů (17,8 %) uvádělo jiné zjevné krvácivé příhody nebo menstruační krvácení, které vedly k lékařské konzultaci a/nebo zákroku.

Byly zaznamenány následující nežádoucí příhody zvláštního významu (n = 189, 51,6 %): anémie (27 %), trombocytopenie (18 %), alergické reakce (1 %) a hypokalémie (14 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.

Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.

ATC kód: B01AX05

#### Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

## Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

### *Léčba hluboké žilní trombózy*

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byla srovnávána Arixtra 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), Arixtra 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistou vitamínu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9 % a 4,1 % resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1 % pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2 % pacientů s enoxaparinem.

### *Léčba plicní embolie*

Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčení nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocení účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8% k 5%, resp.).

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3% pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1% pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

### *Léčba žilního tromboembolismu (VTE) u pediatrických pacientů*

Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pediatrických pacientů nebyla v prospektivních randomizovaných klinických hodnoceních stanovena (viz bod 4.2).

V otevřené, jednoramenné, retrospektivní, nerandomizované jednocentrové klinické studii bylo 366 pediatrických pacientů postupně léčeno fondaparinuxem. Z těchto 366 pacientů bylo do souboru analýzy účinnosti zahrnuto 313 pacientů s diagnózou VTE, z nichž 221 pacientů uvedlo užívání fondaparinuxu po dobu > 14 dní a jiných antikoagulancií po dobu < 33 % celkové doby léčby fondaparinuxem. Nejčastějším typem VTE byla trombóza související s katétrem (n = 179, 48,9 %); 86 pacientů mělo trombózu dolních končetin, 22 pacientů mělo trombózu mozkových žil a splavů a 9 pacientů mělo plicní embolii. Pacientům byla zahájena léčba fondaparinuxem v dávce 0,1 mg/kg jednou denně, přičemž u pacientů s tělesnou hmotností nad 20 kg byly dávky zaokrouhleny na nejbližší předplněnou injekční stříkačku (2,5 mg, 5 mg nebo 7,5 mg). U pacientů vážících 10–20 kg bylo dávkování založeno na tělesné hmotnosti bez zaokrouhlování na nejbližší předplněnou injekční stříkačku. Hladiny fondaparinuxu byly monitorovány po druhé nebo třetí dávce až do dosažení

terapeutických hladin. Hladiny fondaparinuxu byly poté sledovány zpočátku každý týden a poté každé 1–3 měsíce ambulantně. Úpravy dávkování byly prováděny tak, aby bylo dosaženo maximální koncentrace fondaparinuxu v krvi v rámci terapeutického cíle 0,5–1,0 mg/l. Maximální dávka neměla překročit 7,5 mg/den.

Pacienti dostávali počáteční mediánovou dávku přibližně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, což znamená mediánovou dávku 1,37 mg ve skupině s tělesnou hmotností < 20 kg, 2,5 mg ve skupině s tělesnou hmotností 20 až < 40 kg, 5 mg ve skupině s hmotností 40 až < 60 kg a 7,5 mg ve skupině s tělesnou hmotností ≥ 60 kg. Na základě mediánových hodnot trvalo dosažení terapeutických hladin ve všech věkových skupinách přibližně 3 dny (viz bod 5.2). Ve studii byl medián trvání léčby fondaparinuxem 85,0 dní (rozmezí 1 až 3 768 dní).

Primární účinnost byla založena na měření podílu pediatrických pacientů s úplným vymizením sraženiny do 3 měsíců ( $\pm$  15 dní). Přehledy úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE pacientů ve 3. měsíci jsou uvedeny podle věkových a hmotnostních skupin v tabulce 1 a 2.

**Tabulka 1. Přehled úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE do 3. měsíce podle věkových skupin**

| Parametr                                      | < 2 roky<br>(N = 30)<br>n (%) | ≥ 2 až < 6 let<br>(N = 61)<br>n (%) | ≥ 6 až < 12 let<br>(N = 72)<br>n (%) | ≥ 12 až < 18 let<br>(N = 150)<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Úplné vymizení alespoň jedné sraženiny, n (%) | 14 (46,7)                     | 26 (42,6)                           | 38 (52,8)                            | 65 (43,3)                              |
| Úplné vymizení všech sraženin, n (%)          | 14 (46,7)                     | 25 (41,0)                           | 37 (51,4)                            | 64 (42,7)                              |

**Tabulka 2. Přehled úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE do 3. měsíce podle hmotnostních skupin**

| Parametr                                      | < 20 kg<br>(N = 91)<br>n (%) | 20 až < 40 kg<br>(N = 78)<br>n (%) | 40 až < 60 kg<br>(N = 70)<br>n (%) | ≥ 60 kg<br>(N = 73)<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Úplné vymizení alespoň jedné sraženiny, n (%) | 42 (46,2)                    | 42 (53,8)                          | 30 (42,9)                          | 28 (38,4)                    |
| Úplné vymizení všech sraženin, n (%)          | 41 (45,1)                    | 42 (53,8)                          | 29 (41,4)                          | 27 (37,0)                    |

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

### Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná  $C_{\max}$  = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace  $C_{\max}$  je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu  $C_{\max}$  a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:  $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %),  $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) a  $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacientů se

zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,50$  (32 %),  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,19$  (58 %).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 - 100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 1,41$  (23 %),  $T_{\max}(\text{h}) - 2,4$  (8 %) a  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,52$  (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0,97 a 1,92 pro  $C_{\max}(\text{mg/l})$  a 0,24 a 0,95 pro  $C_{\min}(\text{mg/l})$ .

#### *Distribuce*

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6 % až 97,0 % v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

#### *Biotransformace*

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

#### *Eliminace*

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77 % ledvinami v nezměněné podobě.

#### Zvláštní skupiny pacientů:

*Děti* – farmakokinetické parametry jednou denně podávaného subkutánního fondaparinuxu měřené jako antifaktorová aktivita Xa byly charakterizovány ve studii FDPX-IJS-7001, retrospektivní studii prováděné u pediatrických pacientů. Přibližně 60 % pacientů nevyžadovalo v průběhu léčby žádnou úpravu dávky k dosažení terapeutické koncentrace fondaparinuxu v krvi (0,5–1,0 mg/l); téměř 20 % vyžadovalo jednu úpravu dávky, 11 % dvě úpravy dávky a přibližně 10 % vyžadovalo v průběhu léčby více než dvě úpravy dávky k dosažení terapeutických koncentrací fondaparinuxu (viz tabulka 3).

**Tabulka 3. Použité úpravy dávky během studie FDPX-IJS-7001**

| Hladiny Anti-Xa založené na fondaparinuxu (mg/l) | Úprava dávky               |
|--------------------------------------------------|----------------------------|
| < 0,3                                            | Zvýšení dávky o 0,03 mg/kg |
| 0,3–0,49                                         | Zvýšení dávky o 0,01 mg/kg |
| 0,5–1                                            | Beze změny                 |
| 1,01–1,2                                         | Snížení dávky o 0,01 mg/kg |
| > 1,2                                            | Snížení dávky o 0,03 mg/kg |

Farmakokinetika jednou denně podávaného subkutánního fondaparinuxu, měřená jako anti-Xa aktivita, byla charakterizována u 24 pediatrických pacientů s VTE. FK model pediatrické populace byl vytvořen kombinací údajů o FK pediatrické populace s údaji od dospělých. Populační FK model předpověděl, že hodnoty  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  dosažené u pediatrických pacientů se přibližně rovnají

hodnotám  $C_{maxss}$  a  $C_{minss}$  dosaženým u dospělých, což naznačuje, že dávkovací režim 0,1 mg/kg/den je vhodný. Kromě toho pozorované údaje u dětí spadají do 95% predikčního intervalu údajů u dospělých, což je další důkaz, že dávka 0,1 mg/kg/den je u pediatrických pacientů vhodná.

*Starší pacienti:* renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů <65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

*Poškození ledvin:* ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

*Tělesná hmotnost:* plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

*Pohlaví:* po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

*Rasa:* Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochoy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

*Poškození jater:* Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení  $C_{max}$  a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný  
Voda na injekci  
Kyselina chlorovodíková  
Hydroxid sodný

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm a zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s tmavě fialovým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s tmavě fialovým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/206/012-014, 019

EU/1/02/206/029

EU/1/02/206/030

EU/1/02/206/034

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fondaparinuxum natricum 10 mg v 0,8 ml roztoku pro injekce.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlá kapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embolie (PE) u dospělých pacientů, s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností  $< 50$  kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností  $> 100$  kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulanty by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů  $\geq 75$  let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (viz bod 4.4).

##### *Poškození ledvin*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4).

Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností ( $> 100$  kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) (viz bod 4.3).

#### *Poškození jater*

U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

*Pediatrická populace* Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazováčkem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou fondaparinuxem u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

#### *Krvácení*

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm<sup>3</sup>), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před <3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 (podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

#### *Míšní/Epidurální anestézie*

U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE by spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

### *Starší pacienti*

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku <65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparinux by měla být u starších pacientů podávána s opatrností (viz bod 4.2).

### *Nízká tělesná hmotnost*

Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností <50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

### *Poškození ledvin*

Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měla by být užívána s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

### *Těžké poškození jater*

Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

### *Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)*

Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.

### *Alergie na latex*

Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulantia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

##### Kojení

Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

##### Fertilita

Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení). Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u:

- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle, léčených po dobu 3 týdnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 pacientů podstupujících břišní operaci, léčených nejvýše 9 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 pacientů podstupujících léčbu UA nebo NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientů podstupujících léčbu STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu indikací. Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, seřazené dle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $<1/10\,000$ ).

| <b>Třída orgánového systému MedDRA</b>            | <b>Časté<br/>(≥ 1/100, &lt;1/10)</b>                                                                                                                                                            | <b>Méně časté<br/>(≥ 1/1 000, &lt;1/100)</b>                                  | <b>Vzácné<br/>(≥ 1/10 000, &lt;1/1 000)</b>                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Pooperační infekce v ráně                                                                                    |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>        | Anémie, pooperační krvácení, utero-vaginální krvácení*, haemoptýza, hematurie, hematom, krvácení z dásní, purpura, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemartróza*, oční krvácení*, modřiny* | Trombocytopenie, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy | Retroperitoneální krvácení*, jaterní, intrakraniální/ intracerebrální krvácení*                              |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí) |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypokalémie, zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) <sup>1</sup> *                                              |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |                                                                                                                                                                                                 | Bolest hlavy                                                                  | Úzkost, zmatenost, závratě, somnolence, vertigo                                                              |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |                                                                                                                                                                                                 |                                                                               | Hypotenze                                                                                                    |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |                                                                                                                                                                                                 | Dyspnoe                                                                       | Kašel                                                                                                        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |                                                                                                                                                                                                 | Nausea, zvracení                                                              | Bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem                                                          |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |                                                                                                                                                                                                 | Abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšení jaterních enzymů          | Bilirubinémie                                                                                                |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>              |                                                                                                                                                                                                 | Erytematózní vyrážka, svědění                                                 |                                                                                                              |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  |                                                                                                                                                                                                 | Otok, periferní otok, bolest, horečka, bolest na hrudi, sekrece z ran         | Reakce v místě injekce, bolest dolních končetin, únava, návaly horka, synkopa, zrudnutí kůže, genitální otok |

<sup>(1)</sup> Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

\* Nežádoucí účinky se vyskytovaly při vyšších dávkách 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml

#### Pediatrická populace

Bezpečnost fondaparinuxu u pediatrických pacientů nebyla stanovena. V otevřeném, jednoramenném retrospektivním nerandomizovaném jednocentrovém klinickém studiu s 366 pediatrickými pacienty s VTE léčenými fondaparinuxem byl bezpečnostní profil následující:

Závažné krvácivé příhody podle definice ISTH (n = 7; 1,9 %): U 1 pacienta (0,3 %) došlo ke klinicky zjevnému krvácení, u 3 pacientů (0,8 %) k závažnému krvácení a u 3 pacientů (0,8 %) k závažnému krvácení, které vyžadovalo chirurgický zákrok. Příhody závažného krvácení vedly u 4 pacientů k přerušení léčby fondaparinuxem a u 3 pacientů k ukončení léčby fondaparinuxem.

Kromě toho se u 8 pacientů (2,2 %) vyskytlo zjevné krvácení, při kterém byl podán krevní produkt a které nebylo přímo způsobeno základním onemocněním pacienta, a u 4 pacientů (1,1 %) se vyskytlo krvácení, které vyžadovalo lékařský nebo chirurgický zákrok. Všechny tyto příhody byly důvodem k přerušení nebo vysazení léčby fondaparinuxem s výjimkou 1 pacienta, u něhož nebylo opatření přijaté s fondaparinuxem hlášeno.

Dalších 65 pacientů (17,8 %) uvádělo jiné zjevné krvácivé příhody nebo menstruační krvácení, které vedly k lékařské konzultaci a/nebo zákroku.

Byly zaznamenány následující nežádoucí příhody zvláštního významu (n = 189, 51,6 %): anémie (27 %), trombocytopenie (18 %), alergické reakce (1 %) a hypokalémie (14 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.

Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.

ATC kód: B01AX05

#### Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

### Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy*

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥50 kg, ≤100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistou vitamínu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9 % a 4,1 % resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1 % pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2 % pacientů s enoxaparinem.

#### *Léčba plicní embolie*

Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčení nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocení účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8 % k 5 %, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3 % pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1 % pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

#### Léčba žilního tromboembolismu (VTE) u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pediatrických pacientů nebyla v prospektivních randomizovaných klinických hodnoceních stanovena (viz bod 4.2).

V otevřené, jednoramenné, retrospektivní, nerandomizované jednocentrové klinické studii bylo 366 pediatrických pacientů postupně léčeno fondaparinuxem. Z těchto 366 pacientů bylo do souboru analýzy účinnosti zahrnuto 313 pacientů s diagnózou VTE, z nichž 221 pacientů uvedlo užívání fondaparinuxu po dobu > 14 dní a jiných antikoagulancií po dobu < 33 % celkové doby léčby fondaparinuxem. Nejčastějším typem VTE byla trombóza související s katétretem (n = 179, 48,9 %); 86 pacientů mělo trombózu dolních končetin, 22 pacientů mělo trombózu mozkových žil a splavů a 9 pacientů mělo plicní embolii. Pacientům byla zahájena léčba fondaparinuxem v dávce 0,1 mg/kg jednou denně, přičemž u pacientů s tělesnou hmotností nad 20 kg byly dávky zaokrouhleny na nejbližší předplněnou injekční stříkačku (2,5 mg, 5 mg nebo 7,5 mg). U pacientů vážících 10–20 kg bylo dávkování založeno na tělesné hmotnosti bez zaokrouhlování na nejbližší předplněnou injekční stříkačku. Hladiny fondaparinuxu byly monitorovány po druhé nebo třetí dávce až do dosažení

terapeutických hladin. Hladiny fondaparinuxu byly poté sledovány zpočátku každý týden a poté každé 1–3 měsíce ambulantně. Úpravy dávkování byly prováděny tak, aby bylo dosaženo maximální koncentrace fondaparinuxu v krvi v rámci terapeutického cíle 0,5–1,0 mg/l. Maximální dávka neměla překročit 7,5 mg/den

Pacienti dostávali počáteční mediánovou dávku přibližně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, což znamená mediánovou dávku 1,37 mg ve skupině s hmotností < 20 kg, 2,5 mg ve skupině s tělesnou hmotností 20 až < 40 kg, 5 mg ve skupině s hmotností 40 až < 60 kg a 7,5 mg ve skupině s tělesnou hmotností ≥ 60 kg. Na základě mediánových hodnot trvalo dosažení terapeutických hladin ve všech věkových skupinách přibližně 3 dny (viz bod 5.2). Ve studii byl medián trvání léčby fondaparinuxem 85,0 dní (rozmezí 1 až 3 768 dní).

Primární účinnost byla založena na měření podílu pediatrických pacientů s úplným vymizením sraženiny do 3 měsíců ( $\pm$  15 dní). Přehledy úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE pacientů ve 3. měsíci jsou uvedeny podle věkových a hmotnostních skupin v tabulce 1 a 2.

**Tabulka 1. Přehled úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE do 3. měsíce podle věkových skupin**

| Parametr                                      | < 2 roky<br>(N = 30)<br>n (%) | ≥ 2 až < 6 let<br>(N = 61)<br>n (%) | ≥ 6 až < 12 let<br>(N = 72)<br>n (%) | ≥ 12 až < 18 let<br>(N = 150)<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Úplné vymizení alespoň jedné sraženiny, n (%) | 14 (46,7)                     | 26 (42,6)                           | 38 (52,8)                            | 65 (43,3)                              |
| Úplné vymizení všech sraženin, n (%)          | 14 (46,7)                     | 25 (41,0)                           | 37 (51,4)                            | 64 (42,7)                              |

**Tabulka 2. Přehled úplného vymizení sraženiny u hlavních příhod VTE do 3. měsíce podle hmotnostních skupin**

| Parametr                                      | < 20 kg<br>(N = 91)<br>n (%) | 20 až < 40 kg<br>(N = 78)<br>n (%) | 40 až < 60 kg<br>(N = 70)<br>n (%) | ≥ 60 kg<br>(N = 73)<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Úplné vymizení alespoň jedné sraženiny, n (%) | 42 (46,2)                    | 42 (53,8)                          | 30 (42,9)                          | 28 (38,4)                    |
| Úplné vymizení všech sraženin, n (%)          | 41 (45,1)                    | 42 (53,8)                          | 29 (41,4)                          | 27 (37,0)                    |

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

### Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná  $C_{\max}$  = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace  $C_{\max}$  je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu  $C_{\max}$  a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:  $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %),  $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) a  $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacientů se

zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,50$  (32 %),  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,19$  (58 %).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 -100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou:  $C_{\max}(\text{mg/l}) - 1,41$  (23 %),  $T_{\max}(\text{h}) - 2,4$  (8 %) a  $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,52$  (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0,97 a 1,92 pro  $C_{\max}(\text{mg/l})$  a 0,24 a 0,95 pro  $C_{\min}(\text{mg/l})$ .

#### *Distribuce*

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

#### *Biotransformace*

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

#### *Eliminace*

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77 % ledvinami v nezměněné podobě.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

*Děti* – farmakokinetické parametry jednou denně podávaného subkutánního fondaparinuxu měřené jako antifaktorová aktivita Xa byly charakterizovány ve studii FDPX-IJS-7001, retrospektivní studii prováděné u pediatrických pacientů. Přibližně 60 % pacientů nevyžadovalo v průběhu léčby žádnou úpravu dávky k dosažení terapeutické koncentrace fondaparinuxu v krvi (0,5–1,0 mg/l); téměř 20 % vyžadovalo jednu úpravu dávky, 11 % dvě úpravy dávky a přibližně 10 % vyžadovalo v průběhu léčby více než dvě úpravy dávky k dosažení terapeutických koncentrací fondaparinuxu (viz tabulka 3).

**Tabulka 3. Použité úpravy dávky během studie FDPX-IJS-7001**

| Hlady Anti-Xa založené na fondaparinuxu (mg/l) | Úprava dávky               |
|------------------------------------------------|----------------------------|
| < 0,3                                          | Zvýšení dávky o 0,03 mg/kg |
| 0,3–0,49                                       | Zvýšení dávky o 0,01 mg/kg |
| 0,5–1                                          | Beze změny                 |
| 1,01–1,2                                       | Snížení dávky o 0,01 mg/kg |
| > 1,2                                          | Snížení dávky o 0,03 mg/kg |

Farmakokinetika jednou denně podávaného subkutánního fondaparinuxu, měřená jako anti-Xa aktivita, byla charakterizována u 24 pediatrických pacientů s VTE. FK model pediatrické populace byl vytvořen kombinací údajů o FK pediatrické populace s údaji od dospělých. Populační FK model předpověděl, že hodnoty  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  dosažené u pediatrických pacientů se přibližně rovnají hodnotám  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  dosaženým u dospělých, což naznačuje, že dávkovací režim 0,1 mg/kg/den je vhodný. Kromě toho pozorované údaje u dětí spadají do 95% predikčního intervalu údajů u dospělých, což je další důkaz, že

dávka 0,1 mg/kg/den je u pediatrických pacientů vhodná.

*Starší pacienti*- renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů <65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

*Poškození ledvin*- ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

*Tělesná hmotnost*- plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

*Pohlaví*- po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

*Rasa*- Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

*Poškození jater*- Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení  $C_{max}$  a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda na injekci

Kyselina chlorovodíková

Hydroxid sodný

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm a zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra 10 mg/0,8 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s fialovým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s fialovým pístem a manuálním bezpečnostním systémem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/015-017, 020  
EU/1/02/206/031  
EU/1/02/206/032  
EU/1/02/206/035

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. dubna 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ  
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Aspen Notre Dame de Bondeville  
1 rue de l'Abbaye  
76960 Notre Dame de Bondeville  
Francie

Viatris Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg v. d. Höhe  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok  
fondaparinuxum natrium

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,3 ml) obsahuje fondaparinuxum natrium 1,5 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/206/005 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/006 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/007 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/008 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/024 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/025 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/026 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

arixtra 1,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekce  
fondaparinuxum natricum

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok  
fondaparinuxum natricum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 2,5 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/206/001 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/002 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/003 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/004 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/021 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/022 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/023 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

arixtra 2,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekce  
fondaparinuxum natricum

s.c./i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekční roztok  
fondaparinuxum natrium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,4 ml) obsahuje fondaparinuxum natrium 5 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost pod 50 kg.

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/206/009 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/010 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/011 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/018 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/027 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/028 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/033 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

arixtra 5 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekce  
fondaparinuxum natrium

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok  
fondaparinuxum natricum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,6 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 7,5 mg .

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tělesná hmotnost 50 – 100 kg

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/206/012 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/013 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/014 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/019 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/029 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/030 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/034 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

arixtra 7,5 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekce  
fondaparinuxum natricum

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekční roztok  
fondaparinuxum natricum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,8 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 10 mg .

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost nad 100 kg.

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/206/015 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/016 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/017 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/020 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/031 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/032 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem  
EU/1/02/206/035 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

arixtra 10 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekce  
fondaparinuxum natricum

s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro uživatele**  
**Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok**  
fondaparinuxum natricum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. **Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat**
3. **Jak se přípravek Arixtra používá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak přípravek Arixtra uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

**1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá**

**Arixtra je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).**

Arixtra obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa („deset-A“) v krvi a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (*trombózy*) v cévách.

**Arixtra je používána k:**

- prevenci tvorby krevních sraženin v cévách nohou a plic po ortopedických operacích, jako je operace kyčle nebo kolene nebo po břišních operacích.
- prevenci tvorby krevních sraženin během a krátce po období omezené pohyblivosti způsobené akutním onemocněním
- léčbě krevních sraženin v cévách, které jsou blízko povrchu kůže dolních končetin (*povrchová tromboflebitida*).

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat**

**Nepoužívejte přípravek Arixtra:**

- **jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)**
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.**

→Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte** Arixtru používat.

**Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Arixtra je zapotřebí:**

Před použitím přípravku Arixtra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **jestliže jste již dříve měl(a) komplikace během léčby heparinem nebo heparinu podobnými léčivými přípravky, které způsobují pokles počtu krevních destiček (tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie);**
- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení (*hemoragie*), jako je:**
  - žaludeční vřed,
  - krvácivé onemocnění,
  - čerstvé krvácení do mozku (*nitrolební krvácení*),
  - jste krátce po operaci mozku, míchy nebo očí;
- **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin;**
- **jestliže vám je 75 let nebo více;**
- **jestliže vážíte méně než 50 kg.**

→ Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

**Děti a dospívající**

Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

**Další léčivé přípravky a přípravek Arixtra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Arixtra nebo naopak mohou být ovlivněny přípravkem Arixtra.

**Těhotenství a kojení**

Přípravek Arixtra nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení se během léčby přípravkem Arixtra nedoporučuje.

Pokud jste **těhotná** nebo **kojíte**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

**Přípravek Arixtra obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

**Injekce přípravku Arixtra obsahují latex**

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

→ Jestliže trpíte přecitlivělostí na latex, **sdělte to svému lékaři** před zahájením léčby přípravkem Arixtra.

**3. Jak se přípravek Arixtra používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

**Doporučená dávka je 2,5 mg jedenkrát denně. Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.**

Jestliže máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně.

### **Jak se Arixtra podává**

- Arixtra se podává injekcí pod kůži (subkutánně) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 2,5 mg a 1,5 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.**
- **Nevstříkujte Arixtru do svalu.**

### **Jak dlouho se Arixtra podává**

Léčba Arixtrou pokračuje tak dlouho, jak Vám řekl lékař, poněvadž Arixtra zabraňuje rozvoji závažných stavů.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Arixtra, než jste měl(a)**

Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Arixtra**

- **Použijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.**

### **Nepřestávejte používat přípravek Arixtra bez rady s lékařem**

Jestliže ukončíte léčbu dříve, než Vám řekl lékař, riskujete rozvoj krevní sraženiny v žíle Vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost**

**Závažné alergické reakce (anafylaxe):** Vyskytují se u pacientů léčených přípravkem Arixtra velmi vzácně (až u 1 z 10 000). Příznaky zahrnují:

- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže při polykání nebo dýchání
  - mdloba.
- ➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Arixtra užívat.**

### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit u **více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.

- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní, krev v moči, vykašlávání krve, krvácení z očí, krvácení do prostoru v kloubech, vnitřní krvácení do dělohy)
- **lokální shromažďování krve** (v jakémkoli orgánu/tělesné tkáni)
- **anémie** (snížení počtu červených krvinek)
- **modřiny.**

### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.

- otok (*edém*)
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- bolest hlavy
- bolest
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění kůže
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení některých látek (*enzymů*) vytvářených v játrech.

### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Arixtra

- alergická reakce (včetně svědění, otoků, vyrážky)
- vnitřní krvácení do mozku, jater nebo břišní dutiny
- úzkost nebo zmatenost
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlakospalost nebo únava
- zrudnutí
- kašel
- bolest nohou nebo bolest žaludku
- průjem nebo zácpa
- trávicí obtíže
- bolest nebo otok v místě injekce
- infekce v ráně
- zvýšení bilirubinu (látko vytvářená v játrech) v krvi
- zvýšení nebílkovinného dusíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- bolest okolo horní části žaludku nebo pálení žáhy.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Arixtra uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Přípravek Arixtra nemusí být uchováván v lednici.

### **Nepoužívejte tento přípravek:**

- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje částice látky nebo změnil barvu
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

**Likvidace injekčních stříkaček:**

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo injekční stříkačky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace****Co přípravek Arixtra obsahuje**

- Léčivou látkou je fondaparinuxum natricum 1,5 mg v 0,3 ml injekčního roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2).

Arixtra neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

**Jak přípravek Arixtra vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Arixtra je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách pro jedno použití s bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití. Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

**Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalech přípravku Arixtra:**

**EXP = Použitelné do**

**Lot = Číslo šarže**

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce****Držitel rozhodnutí o registraci:**

Viatri Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko

**Výrobce:**

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

Viatri Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Německo

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Lietuva**

Viatri UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

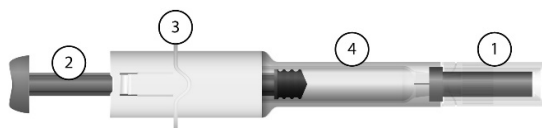
## Typy bezpečnostních stříkaček

U přípravku Arixtra se používají dva typy bezpečnostních stříkaček. Tyto stříkačky mají zabránit možnému poranění jehlou po podání injekce. První typ injekční stříkačky je opatřen **automatickým** bezpečnostním systémem a druhý typ je opatřen **manuálním** bezpečnostním systémem.

### Části injekčních stříkaček:

- ① Ochranný kryt jehly
- ② Píst
- ③ Úchytka
- ④ Bezpečnostní pouzdro

**Obrázek 1.** Injekční stříkačka s **automatickým** bezpečnostním systémem

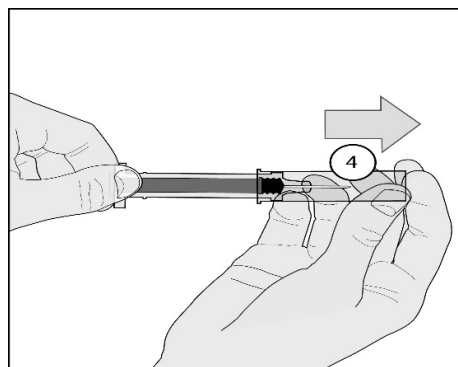


Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem

**Obrázek 2.** Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem



**Obrázek 3.** Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem se znázorněním přetažení bezpečnostního pouzdra přes jehlu **PO POUŽITÍ**



## NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

### Instrukce k podávání

Tyto instrukce jsou společné pro oba typy injekčních stříkaček (s automatickým i manuálním bezpečnostním systémem).

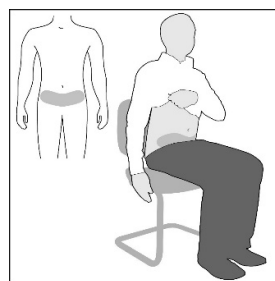
V případě, že se instrukce liší podle typu injekční stříkačky, je to jasně v instrukcích uvedeno.

**1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.**

**2. Vyměňte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:**

- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

**3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.** Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek A). **Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce. Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetrovatelkou nebo lékařem.



Obrázek A

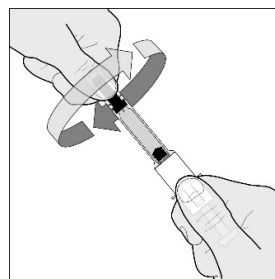
**4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.**

**5. Odstraňte ochranný kryt jehly,** nejprve točením (obrázek B1) a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek B2).

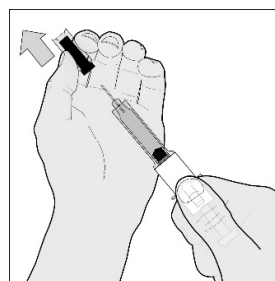
**Ochranný kryt jehly odložte.**

**Důležité upozornění**

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.

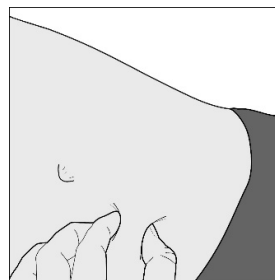


Obrázek B1



Obrázek B2

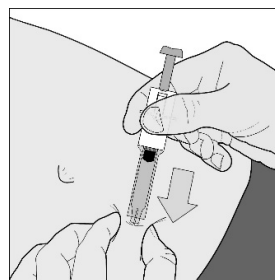
**6. Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu.** Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek C).



Obrázek C

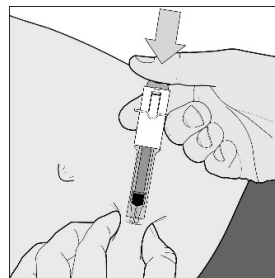
**7. Uchopte pevně stříkačku v místě úchytky.**

Zaveďte celou délku jehly kolmo do kožní řasy (obrázek D).



Obrázek D

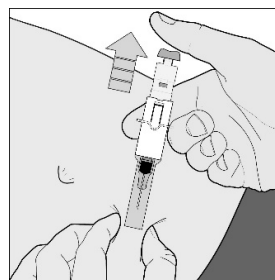
**8. Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde. (obrázek E).**



Obrázek E

**Injekční stříkačky s automatickým systémem**

**9. Uvolněte píst** a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do bezpečnostního pouzdra, kde bude trvale uzamčena (obrázek F).



Obrázek F

**Injekční stříkačky s manuálním systémem**

**9.** Po podání injekce uchopte injekční stříkačku do jedné ruky tak, že ji uchopíte za bezpečnostní pouzdro, druhou rukou uchopte úchytku a silně ji zatáhněte směrem dozadu. Tímto způsobem odblokujete pouzdro. Posouvejte pouzdro po injekční stříkačce, dokud se nezablokuje v poloze, kdy jehlu překrývá.

Toto je znázorněné na obrázku 3 na začátku těchto instrukcí.

**Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu.** Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok fondaparinuxum natricum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. **Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat**
3. **Jak se přípravek Arixtra používá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak přípravek Arixtra uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

#### 1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá

**Arixtra je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).**

Arixtra obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa („deset-A“) v krvi, a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (trombózy) v cévách.

**Arixtra je používána k:**

- prevenci tvorby krevních sraženin v cévách nohou a plic po ortopedických operacích, jako je operace kyčle nebo kolene nebo po břišních operacích
- prevenci tvorby krevních sraženin během a krátce po období omezené pohyblivosti způsobené akutním onemocněním
- léčbě určitých typů srdečních záchvatů a těžké anginy pectoris (bolest způsobená zúžením srdečních tepen)
- léčbě krevních sraženin v cévách, které jsou blízko povrchu kůže dolních končetin (*povrchová tromboflebitida*).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat

**Nepoužívejte přípravek Arixtra:**

- **jestliže jste alergický(á) na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).**
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.**

→ Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte** Arixtru používat.

### **Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Arixtra je zapotřebí:**

Před použitím přípravku Arixtra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **jestliže jste již dříve měl(a) komplikace během léčby heparinem nebo heparinu podobnými léčivými přípravky, které způsobují pokles počtu krevních destiček (tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie);**
- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení (*hemoragie*), jako je:**
  - žaludeční vřed,
  - krvácivé onemocnění,
  - čerstvé krvácení do mozku (*nitrolební krvácení*),
  - jste krátce po operaci mozku, míchy nebo očí;
- **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin;**
- **jestliže vám je 75 let nebo více;**
- **jestliže vážíte méně než 50 kg.**

→ Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

### **Děti a dospívající**

Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Arixtra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Arixtra a naopak mohou být ovlivněny přípravkem Arixtra.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Arixtra nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení se během léčby přípravkem Arixtra nedoporučuje.

Pokud jste **těhotná** nebo **kojíte**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Přípravek Arixtra obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

### **Injekce přípravku Arixtra mohou obsahovat latex**

Ochranný kryt jehly může obsahovat latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

→ **estliže trpíte přecitlivělostí na latex, sdělte to svému lékaři před zahájením léčby přípravkem Arixtra.**

## **3. Jak se přípravek Arixtra používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

**Doporučená dávka je 2,5 mg jedenkrát denně. Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.**

Jestliže máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně.

### **Jak se Arixtra podává**

- Arixtra se podává injekcí pod kůži (*subkutánně*) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 2,5 mg a 1,5 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.** Při léčbě některých typů srdečních záchvatů Vám může být první dávka podána do žíly (*intravenózně*).
- **Nevstříkujte Arixtru do svalu.**

### **Jak dlouho se Arixtra podává**

Léčba Arixtrou pokračuje tak dlouho, jak Vám řekl lékař, poněvadž Arixtra zabraňuje rozvoji závažných stavů.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Arixtra, než jste měl(a)**

Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Arixtra**

- **Použijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.**

### **Nepřestávejte používat přípravek Arixtra bez rady s lékařem**

Jestliže ukončíte léčbu dříve, než Vám řekl lékař, riskujete rozvoj krevní sraženiny v žíle Vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost**

**Závažné alergické reakce (anafylaxe):** Vyskytují se u pacientů léčených přípravkem Arixtra velmi vzácně (až u 1 z 10 000). Příznaky zahrnují:

- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže při polykání nebo dýchání
  - mdloba.
- ➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Arixtra užívat.**

### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit u **více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.

- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní, krev v moči, vykašlávání krve, krvácení z očí, krvácení do prostoru v kloubech, vnitřní krvácení do dělohy)
- **lokální shromažďování krve** (v jakémkoli orgánu/tělesné tkáni)
- **anémie** (snížení počtu červených krvinek)
- **modřiny**

### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.

- otok (*edém*)
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*) bolest hlavy
- bolest
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění kůže
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení některých látek (enzymů) vytvářených v játrech.

### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 1 000 pacientů** léčených přípravkem Arixtra

- alergická reakce (včetně svědění, otoků, vyrážky)
- vnitřní krvácení do mozku, jater nebo břišní dutiny
- úzkost nebo zmatenost
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlak
- ospalost nebo únava
- zrudnutí
- kašel
- bolest nohou nebo bolest žaludku
- průjem nebo zácpa
- trávicí obtíže
- bolest nebo otok v místě injekce
- infekce v ráně
- zvýšení bilirubinu (látko vytvářené v játrech) v krvi
- zvýšení množství nealkoholického dusíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- bolest okolo horní části žaludku nebo pálení žáhy.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Arixtra uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Přípravek Arixtra nemusí být uchováván v chladničce.

### **Nepoužívejte tento přípravek:**

- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje jakékoli částičky nebo změnil barvu
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

**Likvidace injekčních stříkaček:**

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo injekční stříkačky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace****Co přípravek Arixtra obsahuje**

- Léčivou látkou je fondaparinuxum natricum 2,5 mg v 0,5 ml injekčního roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2).

Arixtra neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

**Jak přípravek Arixtra vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Arixtra je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách pro jedno použití s bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití. Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

**Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalech přípravku Arixtra:**

**EXP = Použitelné do**

**Lot = Číslo šarže**

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce****Držitel rozhodnutí o registraci:**

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko

**Výrobce:**

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

Viatrix Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Německo

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Lietuva**

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

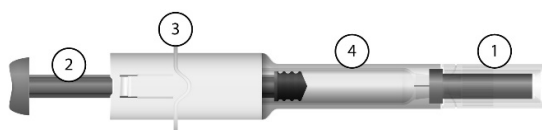
### Typy bezpečnostních stříkaček

U přípravku Arixtra se používají dva typy bezpečnostních stříkaček. Tyto stříkačky mají zabránit možnému poranění jehlou po podání injekce. První typ injekční stříkačky je opatřen **automatickým** bezpečnostním systémem a druhý typ je opatřen **manuálním** bezpečnostním systémem.

#### Části injekčních stříkaček:

- ① Ochranný kryt jehly
- ② Píst
- ③ Úchytka
- ④ Bezpečnostní pouzdro

**Obrázek 1.** Injekční stříkačka s **automatickým** bezpečnostním systémem

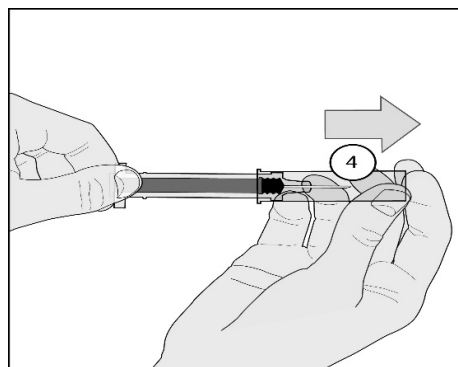


Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem

**Obrázek 2.** Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem



**Obrázek 3.** Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem se znázorněním přetažení bezpečnostního pouzdra přes jehlu **PO POUŽITÍ**



### NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

#### Instrukce k podávání

Tyto instrukce jsou společné pro oba typy injekčních stříkaček (s automatickým i manuálním bezpečnostním systémem).

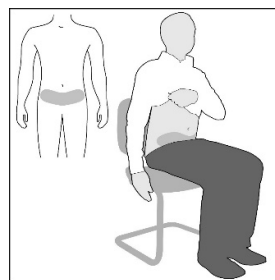
V případě, že se instrukce liší podle typu injekční stříkačky, je to jasné v instrukcích uvedeno.

**1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.**

**2. Vyměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:**

- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

**3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.** Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek A). **Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce. Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetřovatelkou nebo lékařem.



Obrázek A

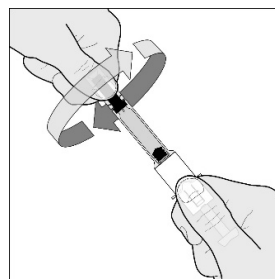
**4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.**

**5. Odstraňte ochranný kryt jehly,** nejprve točením (obrázek B1) a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek B2).

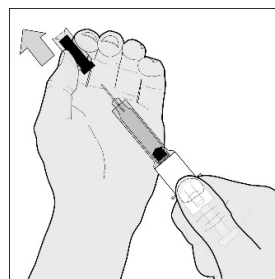
**Ochranný kryt jehly odložte.**

**Důležité upozornění**

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.

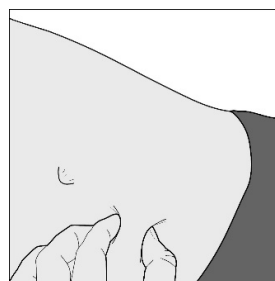


Obrázek B1



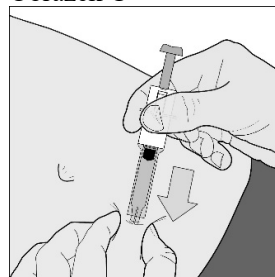
Obrázek B2

**6. Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu.** Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek C).



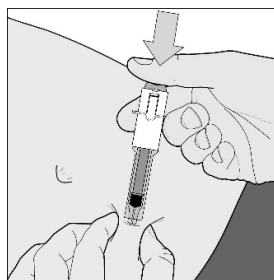
Obrázek C

**7. Uchopte pevně stříkačku v místě úchytky.** Zaveďte celou délku jehly kolmo do kožní řasy (obrázek D).



Obrázek D

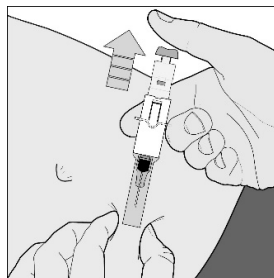
**8. Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde. (obrázek E).**



Obrázek E

#### **Injekční stříkačky s automatickým systémem**

**9. Uvolněte píst** a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do bezpečnostního pouzdra, kde bude trvale uzamčena (obrázek F).



Obrázek F

#### **Injekční stříkačky s manuálním systémem**

**9.** Po podání injekce uchopte injekční stříkačku do jedné ruky tak, že ji uchopíte za bezpečnostní pouzdro, druhou rukou uchopte úchytku a silně ji zatáhněte směrem dozadu. Tímto způsobem odblokujete pouzdro. Posouvejte pouzdro po injekční stříkačce, dokud se nezablokuje v poloze, kdy jehlu překrývá. Toto je znázorněné na obrázku **3** na začátku těchto instrukcí.

**Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**Arixtra 5 mg/0,4 ml injekční roztok**  
**Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok**  
**Arixtra 10 mg/0,8 ml injekční roztok**  
fondaparinuxum natricum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. **Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat**
3. **Jak se přípravek Arixtra používá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak přípravek Arixtra uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

#### **1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá**

**Arixtra je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).**

Arixtra obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa („deset-A“) v krvi a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (*trombózy*) v cévách.

**Arixtra se používá k léčení pacientů s krevními sraženinami v cévách nohou (*hluboká žilní trombóza*) a/nebo v cévách plic (*plicní embolie*).**

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat**

**Nepoužívejte přípravek Arixtra:**

- **jestliže jste alergický(á)** na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.**

→ Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte Arixtru používat**.

**Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Arixtra je zapotřebí:**

Před použitím přípravku Arixtra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **jestliže jste již dříve měl(a) komplikace během léčby heparinem nebo heparinu podobnými léčivými přípravky, které způsobují pokles počtu krevních destiček (tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie);**
- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení (*hemoragie*), jako je:**
  - žaludeční vřed,
  - krvácivé onemocnění,
  - čerstvé krvácení do mozku (*nitrolební krvácení*),
  - jste krátce po operaci mozku, míchy nebo očí;
- **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin;**
- **jestliže vám je 75 let nebo více.**

→ Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

**Děti a dospívající**

Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

**Další léčivé přípravky a přípravek Arixtra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Arixtra nebo naopak mohou být ovlivněny přípravkem Arixtra.

**Těhotenství a kojení**

Přípravek Arixtra nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení se během léčby přípravkem Arixtra nedoporučuje.

Pokud jste **těhotná** nebo **kojíte**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

**Přípravek Arixtra obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

**Injekce přípravku Arixtra obsahují latex**

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

→ Jestliže trpíte precitlivělostí na latex, **sdělte to svému lékaři** před zahájením léčby přípravkem Arixtra.

**3. Jak se přípravek Arixtra používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

| <b>Vaše tělesná hmotnost</b> | <b>Obvyklá dávka</b>                                                                                                       |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Méně než 50 kg               | 5 mg jedenkrát denně                                                                                                       |
| 50 kg až 100 kg              | 7,5 mg jedenkrát denně                                                                                                     |
| Více než 100 kg              | 10 mg jedenkrát denně. Tato dávka může být snížena na 7,5 mg jedenkrát denně, pokud máte středně závažné onemocnění ledvin |

Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

### **Jak se Arixtra podává**

- Arixtra se podává injekcí pod kůži (*subkutánně*) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 5 mg, 7,5 mg a 10 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.**
- **Nevstříkujte Arixtru do svalu.**

### **Jak dlouho se Arixtra podává**

Léčba Arixtrou pokračuje tak dlouho, jak Vám řekl lékař, poněvadž Arixtra zabraňuje rozvoji závažných stavů.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Arixtra, než jste měl(a)**

Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Arixtra**

- **Použijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.**

### **Nepřestávejte používat přípravek Arixtra bez rady s lékařem**

Jestliže ukončíte léčbu dříve, než Vám řekl lékař, krevní sraženina nemusí být ještě dostatečně vyléčena a riskujete též rozvoj nové krevní sraženiny v žíle Vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost**

**Závažné alergické reakce (anafylaxe):** Vyskytují se u pacientů léčených přípravkem Arixtra velmi vzácně (až u 1 z 10 000). Příznaky zahrnují:

- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže při polykání nebo dýchání
- mdloba.

➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Arixtra užívat.**

### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit u **více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra

- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní, krev v moči, vykašlávání krve, krvácení z očí, krvácení do prostoru v kloubech, vnitřní krvácení do dělohy)
- **lokální shromažďování krve** (v jakémkoli orgánu/tělesné tkáni)
- **anémie** (snížení počtu červených krvinek)
- **modřiny.**

### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra

- otok (*edém*)
- bolest hlavy
- bolest
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění kůže
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení určitých látek (*enzymů*) vytvářených v játrech.

### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Arixtra

- alergická reakce (včetně svědění, otoků, vyrážky)
- vnitřní krvácení do mozku, jater nebo břišní dutiny
- úzkost nebo zmatenost
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlak
- ospalost nebo únava
- zrudnutí
- kašel
- bolest a otok v místě injekce
- infekce v ráně
- zvýšení nebílkovinného dusíku v krvi
- bolest dolní končetiny nebo bolest žaludku
- zažívací potíže
- průjem nebo zácpa
- zvýšení hladiny bilirubinu (látko tvořená v játrech) v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- bolest okolo horní části žaludku nebo pálení žáhy

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Arixtra uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Přípravek Arixtra nemusí být uchováván v lednici.

### **Nepoužívejte tento přípravek:**

- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici.
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje částičky látky nebo změnil barvu;
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená;
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

**Likvidace injekčních stříkaček:**

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo injekční stříkačky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace****Co přípravek Arixtra obsahuje**

Léčivou látkou je:

- fondaparinuxum natricum 5 mg v 0,4 ml injekčního roztoku
- fondaparinuxum natricum 7,5 mg v 0,6 ml injekčního roztoku
- fondaparinuxum natricum 10 mg v 0,8 ml injekčního roztoku

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2).

Arixtra neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

**Jak přípravek Arixtra vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Arixtra je čirý a bezbarvý až nažloutlý injekční roztok. Je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách s automatickým bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití.

Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

**Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalech přípravku Arixtra:**

**EXP = Použitelné do**

**Lot = Číslo šarže**

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce****Držitel rozhodnutí o registraci:**

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko

**Výrobce:**

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

Viatis Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Německo

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viartis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**France**

Viartis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viartis SIA

Tel: +371 676 055 80

**Magyarország**

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viartis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Viartis Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viartis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována****Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

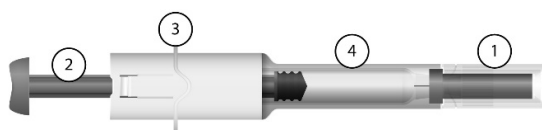
### Typy bezpečnostních stříkaček

U přípravku Arixtra se používají dva typy bezpečnostních stříkaček. Tyto stříkačky mají zabránit možnému poranění jehlou po podání injekce. První typ injekční stříkačky je opatřen **automatickým** bezpečnostním systémem a druhý typ je opatřen **manuálním** bezpečnostním systémem.

#### Části injekčních stříkaček:

- ① Ochranný kryt jehly
- ② Píst
- ③ Úchytka
- ④ Bezpečnostní pouzdro

**Obrázek 1.** Injekční stříkačka s **automatickým** bezpečnostním systémem

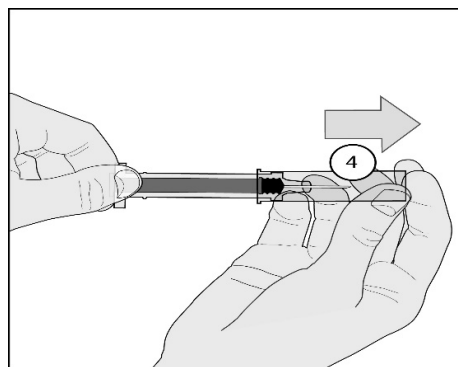


Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem

**Obrázek 2.** Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem



**Obrázek 3.** Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem se znázorněním přetažení bezpečnostního pouzdra přes jehlu **PO POUŽITÍ**



### NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

#### Instrukce k podávání

Tyto instrukce jsou společné pro oba typy injekčních stříkaček (s automatickým i manuálním bezpečnostním systémem). V případě, že se instrukce liší podle typu injekční stříkačky, je to jasné v instrukcích uvedeno.

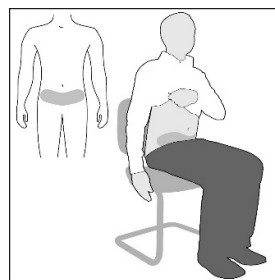
**1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.**

**2. Vyjměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:**

- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

**3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.** Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek A).

**Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce. Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetrovatelkou nebo lékařem.



Obrázek A

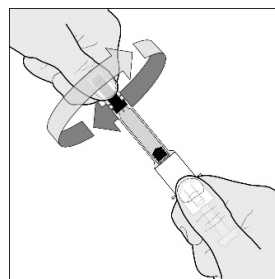
**4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.**

**5. Odstraňte ochranný kryt jehly,** nejprve točením (obrázek B1) a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek B2).

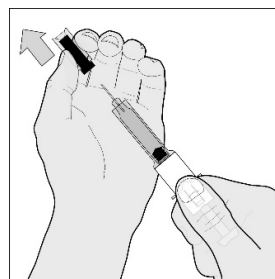
**Ochranný kryt jehly odložte.**

**Důležité upozornění**

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.

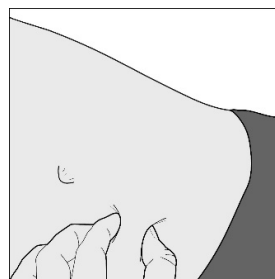


Obrázek B1



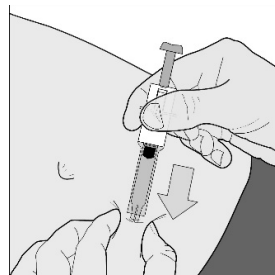
Obrázek B2

**6. Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu.** Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek C).



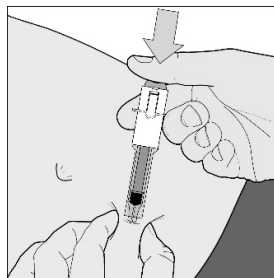
Obrázek C

**7. Uchopte pevně stříkačku v místě úchytky.** Zaveďte celou délku jehly kolmo do kožní řasy (obrázek D).



Obrázek D

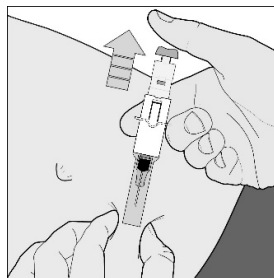
**8. Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde. (obrázek E).**



Obrázek E

#### **Injekční stříkačky s automatickým systémem**

**9. Uvolněte píst** a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do bezpečnostního pouzdra, kde bude trvale uzamčena (obrázek F).



Obrázek F

#### **Injekční stříkačky s manuálním systémem**

**9.** Po podání injekce uchopte injekční stříkačku do jedné ruky tak, že ji uchopíte za bezpečnostní pouzdro, druhou rukou uchopte úchytku a silně ji zatáhněte směrem dozadu. Tímto způsobem odblokujete pouzdro. Posouvejte pouzdro po injekční stříkačce, dokud se nezablokuje v poloze, kdy jehlu překrývá. Toto je znázorněné na obrázku 3 na začátku těchto instrukcí.

**Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu.** Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.