

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektioneste, liuos, esitötetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitötetty ruisku (0,3 ml) sisältää 1,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski kuten potilailla, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus (ks. kohta 5.1).

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla potilailla, joilla on arvioitu olevan suuri riski laskimotromboembolioille ja jotka ovat immobilisoituneita johtuen akuutista sairaudesta kuten sydämen vajaatoiminnasta ja/tai akuutista hengityselinsairaudesta, ja/tai akuutista infektiosta tai tulehdussairaudesta.

Aikuisten alaraajojen akuutin oireisen spontaanin pinnallisen laskimotromboosin hoito, kun samanaikaisesti ei ole syvää laskimotromboosia (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat, joille tehdään suuri ortopedinen tai abdominaalinen leikkaus

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa postoperatiivisesti injektiona ihon alle.

Aloitusannos tulee antaa 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen edellyttäen, että verenvuoto on tyrehtynyt.

Hoitoa tulee jatkaa, kunnes laskimotromboembolian riski on pienentynyt, yleensä kunnes potilas on jalkeilla, vähintään 5-9 päivän ajan leikkauksen jälkeen. Kokemuksen mukaan lonkkamurtuman takia leikatuilla potilailla syvän laskimotukoksen riski jatkuu yli yhdeksän päivää toimenpiteen jälkeen. Näillä potilailla pitäisi harkita ylimääräistä 24 päivän pitkäaikaista profylaksiaa fondaparinuuksinilla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on yksilöllisen riskiarvioinnin perusteella suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Kestoltaan 6-14 päivän mittainen hoito on kliinisesti tutkittu (ks. kohta 5.1).

Pinnallisen laskimotromboosin hoito

Suosittelun fondaparinuuksiannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle.

Fondaparinuuksihoitoon annoksella 2,5 mg sopivia potilaita ovat ne, joilla on akuutti, oireinen, paikallinen, spontaani alaraajojen pinnallinen laskimotromboosi, joka on vähintään 5 cm pituudeltaan. Sen tulee olla varmistettu ultraäänitutkimuksella tai muulla objektiivisellä menetelmällä. Hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista diagnoosin varmistuttua ja kun on varmistettu, että potilaalla ei ole samanaikaisesti syvää laskimotromboosia tai pinnallista laskimotromboosia 3 cm etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta. Hoitoa on jatkettava vähintään 30 päivää ja korkeintaan 45 päivää potilailla, joilla on suuri riski saada tromboembolisia komplikaatioita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Potilaille voidaan suositella lääkkeen pistämistä ihon alle omatoimisesti, jos arvoidaan potilaan pystyvän siihen ja olevan halukas tekemään sen itse. Lääkärin on annettava selvät ohjeet valmisteen injisoimiseksi.

- *Potilaat, joille tehdään leikkaus tai muita invasiivisia hoitoja*
Pinnallista laskimotromboosia sairastaville potilaille, joille tehdään leikkaus tai muita invasiivisia toimenpiteitä, fondaparinuuksin antoa ei saa antaa, mikäli mahdollista, leikkausta edeltävien 24 tunnin aikana. Fondaparinuuksin antoa voidaan aloittaa uudelleen vähintään 6 tunnin kuluttua leikkauksesta edellyttäen, että hemostaasi on saavutettu.

Erityispotilasryhmät

Potilailla, joille tehdään leikkaus, ensimmäisen fondaparinuuksi-injektion ajankohtaa koskevaa ohjetta tulee noudattaa erityisen tarkasti ≥ 75 -vuotiailla ja/tai < 50 kg:n painoisilla potilailla ja/tai munuaisten heikentyneinä siten, että kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min.

Ensimmäinen fondaparinuuksiannos tulee antaa aikaisintaan 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen. Injektiota ei tule antaa, ellei verenvuoto ole tyrehtynyt (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Fondaparinuuksin käyttöä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annostusta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla munuaistoiminnan heikkeneminen on lievää (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* – Fondaparinuuksin käyttöä potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annostusta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla munuaistoiminnan heikkeneminen on lievää (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min). 1,5 mg:n fondaparinuuksiannoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksin käyttöä varoen, koska tutkimuksia ei ole tehty näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* - Fondaparinuuksin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi fondaparinuuksin käyttöä ei suositella käytettäväksi näille potilaille (ks. kohta 4.4)

Pediatriset potilaat - Fondaparinuuksin käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Pienipainoiset potilaat

- *Laskimotromboemolioiden ehkäisy* - Alle 50 kg painavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski. Fondaparinuuksin eliminaatio vähenee painon mukaan. Fondaparinuuksin tulee käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohta 4.4).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* - Fondaparinuuksin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 50 kg painavilla potilailla. Siksi fondaparinuuksin ei suositella käytettäväksi näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Fondaparinuuksin annetaan injektiona syväälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsan vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varoitukset hävittämiseksi, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- akuutti bakteriellinen endokardiitti
- vakava munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Fondaparinuuksin on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksin lihaksensisäisesti.

Verenvuoto

Fondaparinuuksin tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotohäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

- *Laskimotromboemolioiden ehkäisyyn* - Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuksin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Tarvittaessa tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidoogreeli) ja ei-steroidaalista tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoitoon* - Fondaparinuuksin tulee antaa varoen potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla verenvuotoriskiä lisäävillä lääkevalmisteilla.

Potilaat, joilla on pinnallinen laskimotromboosi

Yli kolmen senttimetrin etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta sijaitseva pinnallinen laskimotromboosi tulee varmistaa ja samanaikainen syvä laskimotromboosi on poissuljettava kompressioultraäänellä tai objektiivisella menetelmällä ennen kuin fondaparinuuksinhoito aloitetaan. Ei ole tietoa 2,5 mg:n fondaparinuuksinannoksen käytöstä potilailla, joilla on pinnallinen

laskimotromboosi ja samanaikainen syvä laskimotromboosi tai pinnallinen laskimotromboosi, joka sijaitsee alle kolmen senttimetrin etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Fondaparinuksiannoksen 2,5 mg turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu seuraavissa ryhmissä: potilailla, jotka ovat saaneet skleroterapian tai infuusiotiekomplikaatioiden vuoksi pinnallisen laskimotromboosin, potilailla, joilla edeltävän kolmen kuukauden aikana on ollut pinnallinen laskimotromboosi, potilailla, joilla on ollut laskimoiden tromboembolinen sairaus edeltävän kuuden kuukauden aikana eikä potilailla, joilla on aktiivinen syöpä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen leikkaus, pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen mahdollisesti johtavien kovakalvon ulkopuolisten verenpurkaumien tai selkäytimen verenpurkaumien mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos fondaparinuksia käytetään spinaali- tai epiduraalipuudutuksen tai selkäydinpunktion yhteydessä. Näiden harvinaisten tapahtumien vaara saattaa olla suurempi kestoepiduraalikatetrien leikkauksen jälkeisessä käytössä tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuksi-altistusta (ks. kohta 5.2). Fondaparinuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Alle 50 kg painavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski. Fondaparinuksin eliminaatio vähenee painon mukaan. Fondaparinuksia tulee käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* – Kliiniset tiedot puuttuvat fondaparinuksin käytöstä pinnallisen laskimotromboosin hoidossa potilailla, joiden paino on alle 50 kg. Siksi fondaparinuksia ei suositella pinnallisen laskimotromboosin hoitoon näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Fondaparinuksi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, on suurentunut verenvuoto- ja laskimotromboemboliatapahtumien riski ja hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Kliinistä tietoa potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, on rajallisesti saatavilla.
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* – Fondaparinuksia ei pidä käyttää potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on <20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). 1,5 mg annoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

Vaikea maksan vajaatoiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Fondaparinuksiannoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuksin käyttöä tulee kuitenkin harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi (ks. kohta 4.2).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* - Ei ole tietoa fondaparinuksin käytöstä pinnallisen laskimotromboosin hoidossa potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi fondaparinuksia ei suositella pinnallisen laskimotromboosin hoitoon näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT)

Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt aikaisemmin hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa. Fondaparinuuskin tehoa ja turvallisuutta ei ole varsinaisesti tutkittu tyypin II HIT-potilailla. Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä yleensä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyypin II HIT-potilailta. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Lateksiallergia

Esitötetyn ruiskun neulansuoja sisältää kuivaa luonnollista lateksikumia, joka mahdollisesti aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiyliherkille henkilöille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Oraalisilla antikoagulanteilla (varfariini), trombosyyttejä estävillä lääkeaineilla (asetyyლისalisyylihappo), ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä (piroksikaami) ja digoksiinilla ei ollut fondaparinuuskin farmakokinetiikkaan liittyviä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutustutkimuksissa käytetty fondaparinuuksiannos (10 mg) oli suurempi mitä nykyisiin käyttötarkoituksiin suositellaan. Fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-tasoon, ei vuotoaikaan asetyyლისalisyylihappo- tai piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

Jatkohoito toisella antikoagulanttivalmisteella

Jos jatkohoito aloitetaan hepariinilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla, ensimmäinen injektio tulee pääsääntöisesti antaa vuorokauden kuluttua viimeisestä fondaparinuuksi-injektioista.

Jos tarvitaan jatkohoitoa K-vitamiinin antagonistilla, fondaparinuusihoidon tulee jatkaa, kunnes INR-tavoitetaso on saavutettu.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja fondaparinuuskin käytöstä raskaana oleville naisille. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Fondaparinuuksi erittyy rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuusihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja fondaparinuuskin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeet eivät osoita vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisemmin raportoituja vakavia fondaparinuuskin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat verenvuotokomplikaatiot (vaihtelevista paikoista, esim. harvoissa tapauksissa kallonsisäinen / aivojen sisäinen ja retroperitoneaalinen verenvuoto) ja anemia. Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on suurentunut verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuiksi 2,5 mg:n turvallisuutta on arvioitu 3 595 potilaalla, joille tehtiin suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan, 327 potilaalla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin kolmen viikon ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen, 1407 potilaalla, joille tehtiin abdominaalinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan ja 425 potilaalla, joilla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski, ja joita hoidettiin 14 päivän ajan.

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä; näitä haittavaikutuksia tulkittaessa tulisi ottaa huomioon tutkimusasetelman kirurginen ja lääketieteellinen yhteys.

MedDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset potilailla, joille tehty suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja/tai abdominaalinen leikkaus	Haittavaikutukset sisätautipotilailla
<i>Infektiot</i>	<i>Harvinaiset:</i> postoperatiivinen haavainfektio	
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> postoperatiivinen verenvuoto, anemia <i>Melko harvinaiset:</i> verenvuoto (nenäverenvuoto, gastrointestinaalinen verenvuoto, veriyskös, verivirtsaisuus, verenpurkauma), trombosytopenia, purppura, trombosytomia, epänormaalit verihiutalet, hyytymishäiriö	<i>Yleinen:</i> verenvuoto (verenvuoto, verivirtsaisuus, veriyskös, ienverenvuoto) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypokalemia	
<i>Hermosto</i>	<i>Harvinaiset:</i> ahdistus, uneliaisuus, huimaus, heitehuimaus, päänsärky, sekavuus	
<i>Verisuonisto</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Harvinaiset:</i> hengenahdistus, yskiminen	<i>Melko harvinaiset:</i> hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu, ruoansulatushäiriö, gastriitti, ummetus, ripuli	

<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> maksa entsyymien lisääntyminen, poikkeavat maksan toimintakokeet <i>Harvinaiset:</i> bilirubinemia	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> turvotus, äärialueiden turvotus, kuume, eritteiden valuminen haavasta <i>Harvinaiset:</i> rintakipu, uupumus, kuumat aallot, jalkakipu, genitaalialueen turvotus, punastuminen, synkopee	<i>Melko harvinaiset:</i> rintakipu

Muissa tutkimuksissa tai markkinoinnin jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisia intrakraniaalisia / intrakerebraalisia tai retroperitoneaalisia vuotoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (ATIII) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti ATIII:en fondaparinuuksi voimistaa ATIII:n aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhiyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiihtaleisiin.

Fondaparinuuksi annoksella 2,5 mg ei vaikuta tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituu partialiseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituu hyytymisaikaan (ACT) tai

tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen. Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APPT) pitenemistä on raportoitu harvoin.

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumi ei yleensä ristireagoi fondaparinuuksin kanssa. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on spontaanisti raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin alaraajojen suuri ortopedinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan:

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) eli proksimaalisten ja distaalisten syvien laskimotromboosien (DVT) ja keuhkoembolioiden (PE) ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinoivelleikkaus. Yli 8 000 potilasta (lonkkamurtuma – 1 711, lonkkaproteesi – 5 829, suuri polvileikkaus – 1 367) tutkittiin kontrolloiduissa II ja III vaiheen kliinisissä tutkimuksissa. Fondaparinuuksia annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 6–8 tunnin kuluttua leikkauksesta verrattiin enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta tai 30 mg kahdesti vuorokaudessa aloitettuna 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Näiden tutkimusten yhteisanalyyseissä fondaparinuuksi (suosituksen mukaisella annostuksella ja leikkaustyyppistä riippumatta) vähensi enoksapariiniin verrattuna merkitsevästi VTE-määrää (54 %– [95 % CI, 44 %; 63 %]), jota arvioitiin enimmillään 11 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Suurin osa päätapahtumista diagnosoitiin ennalta suunnitellulla venografialla ja ne olivat lähinnä distaalista DVT:tä, mutta proksimaalisen DVT:n ilmaantuvuus väheni myös merkitsevästi. Oireisen VTE:n kuten PE:n esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien kesken.

Verrattaessa fondaparinuuksia enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta, suuria vuotoja todettiin 2,8 %:lla suosituksenmukaista annosta saavista fondaparinuuksipotilaista, kun vastaava luku enoksapariiniryhmässä oli 2,6 %.

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 24 päivän ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen: satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 737 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä 7 +/- 1 päivän ajan lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Tämän jakson jälkeen 656 potilasta satunnaistettiin saamaan fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä vielä 21 +/- 2 päivän ajan. Fondaparinuuksilla pystyttiin merkitsevästi vähentämään syvän laskimotukoksen esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [3 potilasta (1,4 %) vs. 77 potilasta (35 %), vastaavasti]. Suurin osa (70/80) todetuista syvistä laskimotukoksista oli venografialla diagnostisoituja oireettomia tapauksia. Fondaparinuuksi vähensi merkitsevästi myös oireellisten syvien laskimotukosten esiintyvyyttä (syvä laskimotukos ja/tai keuhkoveritulppa) [1 (0,3 %) vs. 9 (2,7 %) potilasta] sisältäen kaksi kuolemaan johtanutta keuhkoveritulppaa lumelääkeryhmässä. Merkittäviä ei-fataaleja leikkauksen vuotoja todettiin 8 potilaalla (2,4 %), joita hoidettiin fondaparinuuksi 2,5 mg:lla verrattuna 2 (0,6 %) potilaaseen plaseboryhmässä.

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy potilailla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski, kuten potilaille, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus:

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 2927 potilasta satunnaistettiin saamaan 7 + 2 vuorokautta fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai 5000 IU daltepariinia kerran vuorokaudessa siten että yksi 2500 IU:n injektio annettiin preoperatiivisesti ja 2500 IU:n injektio postoperatiivisesti. Pääasialliset leikkaukset olivat kooloniin ja peräsuoleen, vatsalaukkuun ja maksaan liittyviä, kolekystektomia ja muita sappitiehyisiin liittyviä leikkauksia. 69 %: lta potilaista leikattiin syöpä. Potilaat, joille tehtiin urologinen (muu kuin munuasiin kohdistuva) tai gynekologinen leikkaus, laparoskopinen tai verisuonitoimenpide suljettiin pois tutkimuksesta.

Tässä tutkimuksessa totaalisen VTE:n esiintyvyys oli 4,6 % fondaparinuuksilla (47/1027) verrattuna daltepariiniin 6,1 % (62/1021): todennäköisyyden väheneminen [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]). Tilastollisesti merkityksetön ero totaalisen VTE:n esiintyvyydessä hoitoryhmien välillä johtui pääasiallisesti oireettoman distaalisen DVT:n vähenemisestä. Oireisen DVT:n esiintyvyys oli hoitoryhmien välillä samanlainen: 6 potilasta (0,4 %) fondaparinuuksiryhmässä vs 5 potilasta (0,3 %) daltepariiniiryhmässä. Suuressa alaryhmässä potilaita, joilta leikattiin syöpä (69 % potilasaineistosta), fondaparinuuksiryhmässä VTE:n esiintyvyys oli 4,7 % verrattuna 7,7 % esiintyvyyteen daltepariiniiryhmässä.

Suuria vuotoja todettiin 3,4 %:lla potilaista fondaparinuuksiryhmässä ja 2,4 %:lla potilaista daltepariiniiryhmässä.

Laskimotromboemboliatapahdumien (VTE) esto potilailla, joilla oli suuri riski saada tromboembolisia komplikaatioita johtuen rajoittuneesta liikkuvuudesta akuutin sairauden aikana: satunnaistetussa kaksoisokkotutkimuksessa 839 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä 6-14 päivän ajan. Tähän tutkimukseen osallistui akuutisti sairaita potilaita, iältään ≥ 60 vuotiaita, joiden oletettiin tarvitsevan vuodelepoa vähintään 4 päivän ajan ja, jotka olivat sairaalassa NYHA III/IV luokan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja/tai akuutin keuhkosairauden ja/tai akuutin infektion tai tulehduksellisen sairauden vuoksi. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi syvien laskimotukoksien esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [18 potilasta (5,6 %) vs 34 potilasta (10,5%), vastaavasti]. Suurin osa tapahtumista oli oireettomia distaalisia laskimotrombooseja. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi myös kuolemaanjohtavia keuhkoembolioita [0 potilasta (0,0 %) vs 5 potilasta (1,2 %), vastaavasti]. Suuria vuotoja havaittiin yhdellä potilaalla (0,2 %) joka ryhmässä.

Alaraajojen akuutin oireisen spontaanin pinnallisen laskimotromboosin hoito, kun potilaalla ei ole samanaikaisesti syvää laskimotromboosia (DVT).

Satunnaistettuun kaksoisokkoutettuun kliiniseen lääketutkimukseen (CALISTO) osallistui 3002 potilasta, joilla oli akuutti, oireinen, paikallinen, spontaani pinnallinen alaraajojen laskimotromboosi, joka oli vähintään 5 cm pituudeltaan ja joka oli varmennettu kompressioultraäänitutkimuksella. Potilaita ei otettu tutkimukseen, jos heillä oli samanaikainen DVT tai pinnallinen laskimotromboosi, joka oli alle 3 cm:n etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta. Potilaita ei myöskään otettu tutkimukseen, jos heillä oli vaikea maksan toimintahäiriö, vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), pieni kehon paino (< 50 kg), aktiivinen syöpä, symptomaattinen keuhkoembolia (PE) tai äskettäin sairastettu DVT/PE (< 6 kuukautta) tai pinnallinen laskimotromboosi (< 90 päivää) tai pinnallinen laskimotromboosi, joka liittyi skleroterapiaan tai iv-linjan komplikaatioon tai jos potilailla oli suuri riski saada verenvuoto.

Potilaat satunnaistettiin saamaan fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai lumetta 45 päivän ajan. Lisäksi käytettiin elastisia tukisukkia ja analgeettisia ja/tai ulkoisesti käytettäviä tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Seuranta jatkui päivään 77 asti. Tutkimuspotilaista 64 % oli naisia ja heidän mediaani-ikänsä oli 58 vuotta, ja 4,4 %:lla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min.

Ensisijainen tehon mittari, yhdistetty oireinen keuhkoembolia (PE), oireinen syvä laskimotromboosi (DVT), oireinen pinnallinen laskimotromboosin laajenema, oireinen pinnallisen laskimotromboosin uusiminen tai kuolema päivään 47 mennessä, väheni merkittävästi 5,9 %:sta lumepotilailla 0,9 %:iin 2,5 mg fondaparinuuksia saaneilla potilailla (riskin suhteellinen pieneneminen: 85,2 %, 95 % luottamusväli 73,7 %, 91,7 % [p-arvo $<0,001$]). Ensisijaisen yhdistelmämittarin kukin tromboembolinen alakomponentti väheni myös merkittävästi fondaparinuuksia saaneilla potilailla seuraavasti: oireinen keuhkoembolia (PE) [0 (0 %) vs. 5 (0,3 %) (p= 0,031)], oireinen syvä laskimotromboosi (DVT) [3 (0,2 %) vs. 18 (1,2 %), riskin suhteellinen pieneneminen 83,4 % (p $<0,001$)], oireinen pinnallinen laskimotromboosin laajenema [4 (0,3 %) vs. 51 (3,4 %), riskin suhteellinen pieneneminen 92,2 % (p $< 0,001$)], oireinen pinnallisen laskimotromboosin uusiminen [5 (0,3 %) vs. 24 (1,6 %), riskin suhteellinen pieneneminen 79,2 % (p $<0,001$)].

Kuolleisuus oli pieni ja samanlainen hoitoryhmissä. Fondaparinuuksiryhmässä oli kaksi kuolemaa (0,1

% verrattuna yhteen kuolemaan (0,1 %) lumeryhmässä.

Teho säilyi päivään 77 ja oli samanlainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä mukaan lukien potilaat, joilla oli laskimolaaientumia ja potilaat, joilla oli pinnallinen laskimotromboosi polven alapuolella.

Runsasta verenvuotoa esiintyi hoidon aikana yhdellä (0,1 %) fondaparinuukspotilaalla ja yhdellä (0,1 %) lumepotilaalla. Kliinisesti merkittävää, mutta ei runsasta, verenvuotoa esiintyi viidellä fondaparinuukspotilaalla (0,3 %) ja kahdeksalla lumepotilaalla (0,5 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötöosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran päivässä annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{\max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keino nivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä, ovat: C_{\max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{\max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{\max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin ATIII:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Biotransformaatio

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Eriyispotilasryhmät

Pediatriset potilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu laskimotromboembolia tapahtumien estoon tai pinnallisen laskimotromboosin hoitoon tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksin eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehdään ortopedinen leikkaus, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Maksan vajaatoiminta -Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa koehenkilöissä (Child-Pugh kategoria B) ihon alle annettu fondaparinuukside-annos sai aikaan 22 %:a pienemmän C_{max} – kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) ja 39 %:a pienemmän AUC-kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) verrattuna koehenkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali. Fondaparinuuksin pienempi pitoisuus plasmassa johtuu sen vähentyneestä sitoutumisesta ATIII:een, koska maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ATIII:n pitoisuus plasmassa on pienempi. Tämän seurauksena fondaparinuuksin munuaispuhdistuma suurenee. Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sitoutumattoman fondaparinuuksidepitoisuuden odotetaan pysyvän muuttumattomana. Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse muuttaa.

Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistettujen annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät rajallisen altistuksen vuoksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden

lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja bromobutyylistä tai klorobutyylistä valmistettu joustomuovinen männänsuojus.

Arixtraa on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Ruiskuja on kahdenlaisia:

- ruisku, jossa on keltainen mäntä ja automaattinen turvajärjestelmä.
- ruisku, jossa on keltainen mäntä ja käsikäyttöinen turvajärjestelmä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Arixtra-esitäytettyjen ruiskujen neulan suojajärjestelmään on suunniteltu turvajärjestelmä suojaamaan injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24/10/2003
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 2,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski, kuten potilailla, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus (ks. kohta 5.1).

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla potilailla, joilla on arvioitu olevan suuri riski laskimotromboembolioille ja jotka ovat immobilisoituneita johtuen akuutista sairaudesta kuten sydämen vajaatoiminnasta ja/tai akuutista hengityselinsairaudesta, ja/tai akuutista infektiosta tai tulehdussairaudesta.

Epästabiilin angina pectoriksen tai sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito aikuisilla, joille kiireellinen (<120 min) invasiivinen hoito (PCI) ei ole indisoitu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito aikuisilla, jotka saavat trombolyyttistä lääkehoitoa tai joille alussa ei anneta muuta reperfuusiohoitoa.

Aikuisten alaraajojen akuutin oireisen spontaanin pinnallisen laskimotromboosin hoito, kun samanaikaisesti ei ole syvää laskimotromboosia (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat, joille tehdään suuri ortopedinen tai abdominaalinen leikkaus

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa postoperatiivisesti injektiona ihon alle.

Aloitusannos tulee antaa 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen edellyttäen, että verenvuoto on tyrehtynyt.

Hoitoa tulee jatkaa, kunnes laskimotromboembolian riski on pienentynyt, yleensä kunnes potilas on jalkeilla, vähintään 5-9 päivän ajan leikkauksen jälkeen. Kokemuksen mukaan lonkkamurtuman takia leikatuilla potilailla syvän laskimotukoksen riski jatkuu yli yhdeksän päivää toimenpiteen jälkeen. Näillä potilailla pitäisi harkita ylimääräistä 24 päivän pitkäaikaista profylaksiaa fondaparinuuksilla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on yksilöllisen riskiarvioinnin perusteella suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Kestoltaan 6-14 päivän mittainen hoito on kliinisesti tutkittu (ks. kohta 5.1).

Epästabiilin angina pectoriksen/sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito

Suosittelun suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle.

Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen ja sitä tulee jatkaa enimmillään 8 päivää tai sairaalasta lähtöön saakka, jos tämä tapahtuu aikaisemmin.

Jos potilaalle tehdään pallolaajennustoimenpide (PCI), fraktioimatonta hepariinia (UFH) tulee antaa toimenpiteen aikana normaalikäytännön mukaan ottaen huomioon potilaan mahdollinen verenvuotoriski ja viimeisestä fondaparinuuksiannoksesta kulunut aika (ks. kohta 4.4). Ihon alle annettavan fondaparinuuksin uudelleenaloitus holkin poiston jälkeen tulee perustua kliiniseen arvioon. Keskeisessä kliinisessä UA/NSTEMI –tutkimuksessa hoito fondaparinuuksilla aloitettiin uudelleen aikaisintaan kahden tunnin kuluttua holkin poistosta.

ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Suosittelun suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen annos fondaparinuuksia annetaan laskimoon ja seuraavat annokset annetaan injektiona ihon alle. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen ja sitä jatketaan enimmillään 8 päivää tai sairaalasta lähtöön saakka, jos tämä tapahtuu aikaisemmin.

Jos potilaalle tehdään ei-kiireellinen PCI, fraktioimatonta hepariinia (UFH) tulee antaa PCI:n aikana normaalikäytännön mukaan ottaen huomioon potilaan mahdollinen verenvuotoriski ja viimeisestä fondaparinuuksiannoksesta kulunut aika (ks. kohta 4.4). Ihon alle annettavan fondaparinuuksin uudelleenaloitus holkin poiston jälkeen tulee perustua kliiniseen arvioon. Keskeisessä kliinisessä STEMI –tutkimuksessa hoito fondaparinuuksilla aloitettiin uudelleen aikaisintaan 3 tuntia holkin poiston jälkeen.

- *Potilaat, joille tehdään sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG)*
STEMI- tai UA/NSTEMI potilaalle, jolle tehdään sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG), ei tule antaa fondaparinuuksia, mikäli mahdollista, 24 tuntiin ennen leikkausta. Fondaparinuuksin anto voidaan aloittaa uudelleen 48 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Pinnallisen laskimotromboosin hoito

Suosittelun suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle.

Fondaparinuuksihoitoon annoksella 2,5 mg sopivia potilaita ovat ne, joilla on akuutti, oireinen, paikallinen, spontaani alaraajojen pinnallinen laskimotromboosi, joka on vähintään 5 cm pituudeltaan. Sen tulee olla varmistettu ultraäänitutkimuksella tai muulla objektiivisellä menetelmällä. Hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista diagnoosin varmistuttua ja kun on varmistettu, että potilaalla ei ole samanaikaisesti syvää laskimotromboosia tai pinnallista laskimotromboosia 3 cm etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta. Hoitoa on jatkettava vähintään 30 päivää ja korkeintaan 45 päivää potilailla, joilla on suuri riski saada tromboembolisia komplikaatioita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Potilaalle voidaan suositella lääkkeen pistämistä ihon alle omatoimisesti, jos arvoidaan potilaan pystyvän siihen ja olevan halukas tekemään sen itse. Lääkärin on annettava selvät ohjeet valmisteen injisoimiseksi.

- *Potilaat, joille tehdään leikkaus tai muita invasiivisia hoitoja*
Pinnallista laskimotromboosia sairastaville potilaille, joille tehdään leikkaus tai muita invasiivisia

toimenpiteitä, fondaparinuuksia ei saa antaa, mikäli mahdollista, leikkausta edeltävien 24 tunnin aikana. Fondaparinuuksien anto voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 6 tunnin kuluttua leikkauksesta edellyttäen, että hemostaasi on saavutettu.

Erityispotilasryhmät

Laskimotromboembolioiden ehkäisy leikkauksen jälkeen

Potilailla, joille tehdään leikkaus, ensimmäisen fondaparinuuksi-injektion ajankohtaa koskevaa ohjetta tulee noudattaa erityisen tarkasti ≥ 75 -vuotiailla, ja/tai < 50 kg:n painoisilla potilailla ja/tai munuaisfunktion heikennyttyä siten, että kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min.

Ensimmäinen fondaparinuuksiannos tulee antaa aikaisintaan 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen. Injektiota ei tule antaa, ellei verenvuoto ole tyrehtynyt (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annostusta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla munuaistoiminnan heikkeneminen on lievää (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min).
- *UA/NSTEMIn ja STEMIn hoito* - Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on > 20 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa.
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* – Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annostusta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla munuaistoiminnan heikkeneminen on lievää (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min). 1,5 mg:n fondaparinuuksiannoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy ja UA/NSTEMIn ja STEMIn hoito* - Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen, koska tutkimuksia ei ole tehty näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* - Fondaparinuuksien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi fondaparinuuksia ei suositella käytettäväksi näille potilaille (ks. kohta 4.4)

Pediatriset potilaat - Fondaparinuuksien käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Pienipainoiset potilaat

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy ja UA/NSTEMIn ja STEMIn hoito* - Alle 50 kg painavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski. Fondaparinuuksien eliminaatio vähenee painon mukaan. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohta 4.4).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* - Fondaparinuuksien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 50 kg painavilla potilailla. Siksi fondaparinuuksia ei suositella käytettäväksi näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

- *Ihon alle annostelu*
Fondaparinuuksi annetaan injektiona syvälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa.

Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

- *Laskimonsisäinen annostelu (ainoastaan ensimmäinen annos potilaille, joilla on STEMI)*
Laskimonsisäinen annostelu toteutetaan käyttäen olemassa olevaa tippatietä suoraan tai käyttäen pientä määrää (25 tai 50 ml) 0,9 % keittosuolaliuosta. Jotta valmistetta ei mene hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, älä poista ilmakuplaa ruiskusta ennen injeksiota. Infuusioletku on huuhdeltava hyvin keittosuolaliuoksella injektion jälkeen, jotta varmistetaan, että kaikki valmiste on annosteltu. Jos annostelussa käytetään mini-infusiota, infuusio tulee antaa 1-2 minuutin kuluessa.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- akuutti bakterielli endokardiitti
- vakava munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuksia ei saa annostella lihaksensisäisesti.

Verenvuoto

Fondaparinuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotohäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Laskimotromboembolioiden ehkäisyyn - Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuksin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Tarvittaessa tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoitoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyyilisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidoogreeli) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

UA/NSTEMI- ja STEMI- hoitoon – Fondaparinuksia tulee antaa varoen potilaille, joille annetaan samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka lisäävät verenvuotoriskiä (kuten GPIIb/IIIa -estäjät tai trombolyyttiset lääkkeet).

Pinnallisen laskimotromboosin hoitoon – Fondaparinuksia tulee antaa varoen potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla verenvuotoriskiä lisäävillä lääkevalmisteilla..

PCI ja ohjainkatetrin trombiriski

STEMI -potilaille, joille tehdään primaari-PCI, fondaparinuksin käyttöä ennen PCI:tä ja PCI:n aikana ei suositella. Samoin UA/NSTEMI-potilaille, joiden tila on henkeä uhkaava ja jotka vaativat kiireellistä revaskularisaatiota, fondaparinuksin käyttöä ennen PCI:tä ja PCI:n aikana ei suositella. Nämä ovat potilaita, joilla on uusiutuva angina pectoris, johon liittyy ST-muutoksia, sydämen vajaatoiminta, henkeä uhkaavia arytmioita tai epävakaa hemodynaamiikka.

UA/NSTEMI- ja STEMI -potilaille, joille tehdään ei-kiireellinen PCI, fondaparinuksin käyttöä ainoana antikoagulanttina PCI:n aikana ei suositella, koska heillä on lisääntynyt riski ohjainkatetrin

trombiin (ks. kliiniset tutkimukset kohta 5.1). Siksi fraktioimatonta hepariinia tulee käyttää lisänä ei-kiireellisen PCI:n aikana normaali käytännön mukaan (ks. Annostus ja antotapa kohta 4.2).

Potilaat, joilla on pinnallinen laskimotromboosi

Yli kolmen senttimetrin etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta sijaitseva pinnallinen laskimotromboosi tulee varmistaa ja samanaikainen syvä laskimotromboosi on poissuljettava kompressioultraäänellä tai objektiivisella menetelmällä ennen kuin fondaparinuuksi- hoito aloitetaan. Ei ole tietoa 2,5 mg:n fondaparinuuksiannoksen käytöstä potilailla, joilla on pinnallinen laskimotromboosi ja samanaikainen syvä laskimotromboosi tai pinnallinen laskimotromboosi, joka sijaitsee alle kolmen senttimetrin etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Fondaparinuuksiannoksen 2,5 mg turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu seuraavissa ryhmissä: potilailla, jotka ovat saaneet skleroterapian tai infuusiotiekomplikaatioiden vuoksi pinnallisen laskimotromboosin, potilailla, joilla edeltävän kolmen kuukauden aikana on ollut pinnallinen laskimotromboosi, potilailla, joilla on ollut laskimoiden tromboembolinen sairaus edeltävän kuuden kuukauden aikana, eikä potilailla, joilla on aktiivinen syöpä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen leikkaus, pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen mahdollisesti johtavien kovakalvon ulkopuolisten verenpurkaumien tai selkäytimen verenpurkaumien mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos fondaparinuuksia käytetään spinaali- tai epiduraalipuudutuksen tai selkäydinpunktion yhteydessä. Näiden harvinaisten tapahtumien vaara saattaa olla suurempi kestoepiduraalikatetrien leikkauksen jälkeisessä käytössä tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuuksi-altistusta (ks. kohta 5.2). Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy ja UA/NSTEMI:n ja STEMI:n hoito* - Alle 50 kg painavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski. Fondaparinuuskin eliminaatio vähenee painon mukaan. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* – Kliiniset tiedot puuttuvat fondaparinuuskin käytöstä pinnallisen laskimotromboosin hoidossa potilailla, joiden paino on alle 50 kg. Siksi fondaparinuuksia ei suositella pinnallisen laskimotromboosin hoitoon näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Fondaparinuuksi erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, on suurentunut verenvuoto ja laskimotromboemboliatapahtumien riski ja hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Kliinistä tietoa potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, on rajallisesti saatavilla.
- *UA/NSTEMI- ja STEMI- hoito* - UA/NSTEMI- ja STEMI- hoidosta on rajallisesti tietoa fondaparinuuksiannoksesta 2,5 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20 - 30 ml/min. Sen vuoksi lääkärin on harkittava onko hoidosta koitua hyöty suurempi kuin sen riski (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* – Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on <20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). 1,5 mg annoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

Vaikea maksan vajaatoiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy ja UA/NSTEMIn ja STEMIn hoito* - Fondaparinuuksiannoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuuskin käyttöä tulee kuitenkin harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi (ks. kohta 4.2).
- *Pinnallisen laskimotromboosin hoito* - Ei ole tietoa fondaparinuuskin käytöstä pinnallisen laskimotromboosin hoidossa potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi fondaparinuuksia ei suositella pinnallisen laskimotromboosin hoitoon näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT)

Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt aikaisemmin hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa. Fondaparinuuskin tehoa ja turvallisuutta ei ole varsinaisesti tutkittu tyyppin II HIT-potilailla. Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä yleensä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyyppin II HIT-potilailta. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Lateksiallergia

Esitetyt neulansuojat voi sisältää kuivaa luonnollista lateksikumia, joka mahdollisesti aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiylherkille henkilöille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Oraalisilla antikoagulanteilla (varfariini), trombosyyttejä estävillä lääkeaineilla (asetyyylisalisyylihappo), ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä (piroksikaami) ja digoksiinilla ei ollut fondaparinuuskin farmakokinetiikkaan liittyviä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutustutkimuksissa käytetty fondaparinuuksiannos (10 mg) oli suurempi mitä nykyisiin käyttötarkoituksiin suositellaan. Fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-tasoon, ei vuotoaikaan asetyyylisalisyylihappo- tai piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

Jatkohoito toisella antikoagulanttivalmisteella

Jos jatkohoito aloitetaan hepariinilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla, ensimmäinen injektio tulee pääsääntöisesti antaa vuorokauden kuluttua viimeisestä fondaparinuuksi-injektiosta.

Jos tarvitaan jatkohoitoa K-vitamiinin antagonistilla, fondaparinuusihoidon tulee jatkaa, kunnes INR-tavoitetaso on saavutettu.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja fondaparinuuskin käytöstä raskaana oleville naisille. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Fondaparinuuksi erittyy rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuusihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja fondaparinuuksin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeet eivät osoita vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisemmin raportoituja vakavia fondaparinuuksin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat verenvuotokomplikaatiot (vaihtelevista paikoista, esim. harvoissa tapauksissa kallonsisäinen / aivojen sisäinen ja retroperitoneaalinen verenvuoto) ja anemia. Fondaparinuuksin on käytettävä varoen potilailla, joilla on suurentunut verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksi 2,5 mg:n turvallisuutta on arvioitu:

- 3595 potilaalla, joille tehtiin suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan
- 327 potilaalla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin kolmen viikon ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen
- 1407 potilaalla, joilla tehtiin abdominaalinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan
- 425 potilaalla, joilla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski, ja joita hoidettiin 14 päivän ajan
- 10057 potilaalla, jotka saivat hoitoa epästabiliin angina pectorikseen tai ei-ST-nousuinfarktiin akuutissa koronaarisyndroomassa
- 6036 potilaalla, jotka saivat hoitoa ST-nousuinfarktiin akuutissa koronaarisyndroomassa

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset laskimotromboembolioiden ehkäisyssä, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $<1/100$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $<1/1000$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $<1/10000$; hyvin harvinainen $\leq 1/10\ 000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä; näitä haittavaikutuksia tulkittaessa tulisi ottaa huomioon tutkimusasetelman kirurginen ja lääketieteellinen yhteys.

MedDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset potilailla, joille tehty suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja/tai abdominaalinen leikkaus	Haittavaikutukset sisätautipotilailla
<i>Infektiot</i>	<i>Harvinaiset:</i> postoperatiivinen haavainfektio	
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> postoperatiivinen verenvuoto, anemia <i>Melko harvinaiset:</i> verenvuoto (nenäverenvuoto, gastrointestinaalinen verenvuoto, veriyskös, verivirtsaisuus, verenpurkauma), trombositopenia, purppura, trombositemia, epänormaalit verihiutalet, hyytymishäiriö	<i>Yleinen:</i> verenvuoto (verenvuoto, verivirtsaisuus, veriyskös, ienverenvuoto) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypokalemia	
<i>Hermosto</i>	<i>Harvinaiset:</i> ahdistus, uneliaisuus, huimaus, heitehuimaus, päänsärky, sekavuus	
<i>Verisuonisto</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Harvinaiset:</i> hengenahdistus, yskiminen	<i>Melko harvinaiset:</i> hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu, ruoansulatushäiriö, gastriitti, ummetus, ripuli	
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> maksa entsyymien lisääntyminen, poikkeavat maksan toimintakokeet <i>Harvinaiset:</i> bilirubinemia	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina

<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> turvotus, äärialueiden turvotus, kuume, eritteiden valuminen haavasta <i>Harvinaiset:</i> rintakipu, uupumus, kuumat aallot, jalkakipu, genitaalialueen turvotus, punastuminen, synkopee	<i>Melko harvinaiset:</i> rintakipu
---	---	-------------------------------------

Muissa tutkimuksissa tai markkinoinnin jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisia intrakraniaalisia / intrakerebraalisia tai retroperitoneaalisia vuotoja.

ACS -tutkimusohjelmassa raportoidut haittatapahtumat olivat yhtäpitäviä VTE-profylaksiatutkimuksessa havaittujen haittavaikutusten kanssa.

Verenvuotoa raportoitiin yleisesti UA/NSTEMI- ja STEMI -potilailla. Vaiheen III UA/NSTEMI -tutkimuksessa merkityksellisiksi luokiteltuja verenvuotoja päivään 9 mennessä ja tämä päivä mukaan lukien oli 2,1 %:lla (fondaparinuuksi) ja 4,1 %:lla (enoksapariini). Muunnelluin TIMI -kriteerein vakaviksi verenvuodoiksi luokiteltavien verenvuotojen esiintyvyydet olivat 1,1 % (fondaparinuuksi) ja 1,4 % (verrokki UFH/lumelääke) yhdeksänteen päivään asti (ja yhdeksäs päivä mukaan lukien) vaiheen III STEMI -tutkimuksessa.

Vaiheen III UA/NSTEMI –tutkimuksessa yleisimmin raportoituja verenvuotoon liittymättömiä haittavaikutuksia (raportoitu vähintään 1 % fondaparinuuksia saaneista potilaista) olivat päänsärky, rintakipu ja eteisvärinä.

Vaiheen III tutkimuksessa potilailla, joilla oli STEMI, yleisimmin raportoituja verenvuotoon liittymättömiä haittavaikutuksia (raportoitu vähintään 1 % fondaparinuuksia saaneista potilaista) olivat eteisvärinä, pyreksia, rintakipu, päänsärky, kammiotakykardia, oksentelu ja hypotensio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuiksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (ATIII) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti ATIII:en fondaparinuiksi voimistaa ATIII:n aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuiksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiihtaleisiin.

Fondaparinuiksi annoksella 2,5 mg ei vaikuta tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyyttiseen aktiivisuuteen. Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APPT) pitenemistä on raportoitu harvoin.

Hepariinin aiheuttamaa trombositopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumi ei yleensä ristireagoi fondaparinuuksin kanssa. Hepariinin aiheuttamaa trombositopeniaa on spontaanisti raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin alaraajojen suuri ortopedinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan:

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) eli proksimaalisten ja distaalisten syvien laskimotromboosien (DVT) ja keuhkoembolioiden (PE) ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinoivelleikkaus. Yli 8 000 potilasta (lonkkamurtuma – 1 711, lonkkaproteesi – 5 829, suuri polvileikkaus – 1 367) tutkittiin kontrolloiduissa II ja III vaiheen kliinisissä tutkimuksissa. Fondaparinuuksia annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 6–8 tunnin kuluttua leikkauksesta verrattiin enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta tai 30 mg kahdesti vuorokaudessa aloitettuna 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Näiden tutkimusten yhteisanalysissä fondaparinuiksi (suosituksen mukaisella annostuksella ja leikkaustyyppistä riippumatta) vähensi enoksapariiniin verrattuna merkitsevästi VTE-määrää (54 %–95 % CI, 44 %; 63 %), jota arvioitiin enimmillään 11 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Suurin osa päätapahtumista diagnosoitiin ennalta suunnitellulla venografialla ja ne olivat lähinnä distaalista DVT:tä, mutta proksimaalisen DVT:n ilmaantuvuus väheni myös merkitsevästi. Oireisen VTE:n kuten PE:n esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien kesken.

Verrattaessa fondaparinuuksia enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta, suuria vuotoja todettiin 2,8 %:lla suosituksenmukaista annosta saavista fondaparinuukspotilaista, kun vastaava luku enoksapariiniryhmässä oli 2,6 %.

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 24 päivän ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen: satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 737 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä 7 +/- 1 päivän ajan lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Tämän jakson jälkeen 656 potilasta satunnaistettiin saamaan fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä vielä 21 +/- 2 päivän ajan. Fondaparinuuksilla pystyttiin merkitsevästi vähentämään syvän laskimotukoksen esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [3 potilasta (1,4 %) vs. 77 potilasta (35 %), vastaavasti]. Suurin osa (70/80) todetuista syvistä laskimotukoksista oli venografialla diagnostisoituja oireettomia tapauksia. Fondaparinuiksi vähensi merkitsevästi myös oireellisten syvien laskimotukosten esiintyvyyttä (syvä laskimotukos ja/tai keuhkoveritulppa) [1 (0,3 %) vs. 9 (2,7 %) potilasta] sisältäen kaksi kuolemaan johtanutta keuhkoveritulppaa lumelääkeryhmässä. Merkittäviä ei-fataaleja leikkauksen vuotoja todettiin 8 potilaalla (2,4 %), joita hoidettiin fondaparinuiksi 2,5 mg:lla verrattuna 2 (0,6 %) potilaaseen plaseboryhmässä.

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy potilailla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja

joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski, kuten potilaille, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus:

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 2927 potilasta satunnaistettiin saamaan 7 + 2 vuorokautta fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai 5000 IU daltepariinia kerran vuorokaudessa siten että yksi 2500 IU:n injektio annettiin preoperatiivisesti ja 2500 IU:n injektio postoperatiivisesti. Pääasialliset leikkaukset olivat kooloniin ja peräsuoleen, vatsalaukkuun ja maksaan liittyviä, kolekystektomia ja muita sappitiehyisiin liittyviä leikkauksia. 69 %: lta potilaista leikattiin syöpä. Potilaat, joille tehtiin urologinen (muu kuin munuaisiin kohdistuva) tai gynekologinen leikkaus, laparoskopinen tai verisuonitoimenpide suljettiin pois tutkimuksesta.

Tässä tutkimuksessa totaalisen VTE:n esiintyvyys oli 4,6 % fondaparinuuksilla (47/1027) verrattuna daltepariinin 6,1 % (62/1021): todennäköisyyden väheneminen [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]). Tilastollisesti merkityksetön ero totaalisen VTE:n esiintyvyydessä hoitoryhmien välillä johtui pääasiallisesti oireettoman distaalisen DVT:n vähenemisestä. Oireisen DVT:n esiintyvyys oli hoitoryhmien välillä samanlainen: 6 potilasta (0,4 %) fondaparinuuksiryhmässä vs 5 potilasta (0,3 %) daltepariiniiryhmässä. Suuressa alaryhmässä potilaita, joilta leikattiin syöpä (69 % potilasaineistosta), fondaparinuuksiryhmässä VTE:n esiintyvyys oli 4,7 % verrattuna 7,7 % esiintyvyyteen daltepariiniiryhmässä.

Suuria vuotoja todettiin 3,4 %:lla potilaista fondaparinuuksiryhmässä ja 2,4 %:lla potilaista daltepariiniiryhmässä.

Laskimotromboemboliatapahdumien (VTE) esto potilailla, joilla oli suuri riski saada tromboembolisia komplikaatioita johtuen rajoittuneesta liikkuvuudesta akuutin sairauden aikana: satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 839 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä 6-14 päivän ajan. Tähän tutkimukseen osallistui akuutisti sairaita potilaita, iältään ≥ 60 vuotiaita, joiden oletettiin tarvitsevan vuodelepoa vähintään 4 päivän ajan ja, jotka olivat sairaalassa NYHA III/IV luokan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja/tai akuutin keuhkosairauden ja/tai akuutin infektion tai tulehduksellisen sairauden vuoksi. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi syvien laskimotukoksien esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [18 potilasta (5,6 %) vs 34 potilasta (10,5 %), vastaavasti]. Suurin osa tapahtumista oli oireettomia distaalisia laskimotrombooseja. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi myös kuolemaanjohtavia keuhkoembolioita [0 potilasta (0,0 %) vs 5 potilasta (1,2 %), vastaavasti]. Suuria vuotoja havaittiin yhdellä potilaalla (0,2 %) joka ryhmässä.

Epästabiilin angina pectoriksen tai sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito OASIS 5 oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, (non-inferiority) kliininen tutkimus noin 20000 potilaalla, joilla oli UA/NSTEMI. Fondaparinuuksia annettiin 2,5 mg ihon alle kerran vuorokaudessa ja sitä verrattiin enoksapariiniin 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Kaikki potilaat saivat vakiintuneen käytännön mukaisen hoidon UA/NSTEMIIN. 34 %:lle potilaista tehtiin PCI ja 9 %:lle tehtiin CABG. Hoito kesti keskimäärin 5,5 päivää fondaparinuuksiryhmässä ja 5,2 päivää enoksapariiniiryhmässä. Jos tehtiin PCI, potilaille annettiin joko fondaparinuuksia laskimoon (fondaparinuusipotilaat) tai fraktioimatonta hepariinia UFH laskimoon painon mukaan (enoksapariinipotilaat) lisälääkityksenä riippuen viimeisestä ihon alle annetusta annoksesta ja GP IIb/IIIa-estäjän käyttösuunnitelmista. Potilaiden keski-ikä oli 67 vuotta ja noin 60 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Munuaisten toiminnan heikkeneminen oli lievää (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min) noin 40 %:lla potilaista ja 17 %:lla potilaista keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 50 ml/min).

Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin yhdeksän päivän kuluessa satunnaistamisesta tapahtunut kuolema, sydäninfarkti (MI) tai uusiutuva iskemia (RI). 5,8 % fondaparinuuksiryhmän potilaista ja 5,7 % enoksapariinilla hoidetuista potilaista saivat tapahtuman yhdeksänteen päivään mennessä (riskisuhde 1,01, 95 % luottamusväli, 0,90 - 1,13, yksisuuntainen non-inferiority p-arvo = 0,003).

Päivään 30 mennessä kaikista eri syistä johtuvat kuolemat vähenivät merkittävästi siten, että niitä oli 2,9 % fondaparinuusipotilailla ja 3,5 % enoksapariinipotilailla (riskisuhde 0,83, 95 % luottamusväli, 0,71 - 0,97, p=0,02). Vaikutuksissa sydäninfarktin ja uusiutuvan iskemian ilmaantuvuuteen ei ollut tilastollisesti merkittävä eroa fondaparinuuksi- ja enoksapariinihoitoryhmien kesken.

Yhdeksänteen päivään mennessä suuria verenvuotoja oli 2,1 % fondaparinuuksipotilailla ja 4,1 % enoksapariinipotilailla (riskisuhde 0,52, 95 % luottamusväli, 0,44 - 0,61, p<0,001).

Tehotulokset ja vaikutukset suuriin verenvuotoihin olivat yhdenmukaiset ennalta määrättyissä alaryhmissä, kuten iäkkäillä, potilailla, joilla oli munuaisten toiminnanvaja ja samanaikainen trombosyyttien aggregaatiota estävä lääke (asetyyylisalisyylihappo, tienopyridiini tai GP IIb/IIIa: n estäjät).

Alaryhmässä, joita hoidettiin fondaparinuuksilla tai enoksapariinilla ja joille tehtiin PCI, oli yhdeksän päivän kuluessa satunnaistamisesta ensisijainen päätetapahtuma 8,8 %:lla fondaparinuuksipotilaista ja 8,2 %:lla enoksapariinipotilaista (riskisuhde 1,08, 95 % luottamusväli, 0,92 - 1,27). Tässä alaryhmässä suuria verenvuotoja oli päivään yhdeksän mennessä 2,2 %:lla fondaparinuuksipotilaista ja 5,0 %:lla enoksapariinipotilaista (riskisuhde 0,43 95 % luottamusväli, 0,33 - 0,57). PCI-toimenpiteessä ohjainkatetrin trombeja oli 1,0 %:lla fondaparinuuksilla hoidetuista potilaista ja 0,3 %:lla enoksapariinilla hoidetuista potilaista.

Epästabiilin angina pectoriksen (UA) tai sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito potilailla, joille tehtiin PCI myöhemmin käyttämällä fraktioimatonta hepariinia lisänä

Tutkimuksessa 3235 korkean riskin UA/NSTEMI-potilasta, joille oli suunniteltu tehtäväksi angiografia, hoidettiin fondaparinuuksilla avoimessa tutkimusasetelmassa (OASIS 8/FUTURA). PCI-toimenpiteeseen ohjatut 2026 potilasta satunnaistettiin lisäksi saamaan yksi kahdesta kaksoissokkoutetusta hoitoannoksesta fraktioimatonta hepariinia. Kaikki tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat ihon alle 2,5 mg fondaparinuuksia kerran vuorokaudessa enintään kahdeksan päivän ajan tai sairaalasta lähtöön saakka. Satunnaistetut potilaat saivat joko pienen annoksen fraktioimatonta hepariinia (50 U/kg riippumatta suunnitellusta GPIIb/IIIa:n käytöstä, ei ohjattua ACT- mittausta) tai normaalin hoito-ohjelman annoksen fraktioimatonta hepariinia (ei GPIIb/IIIa:n käyttöä: 85 U/kg, ohjattu ACT-mittaus; suunniteltu GPIIb/IIIa:n käyttö: 60U/kg, ohjattu ACT-mittaus) välittömästi ennen PCI-toimenpiteen aloitusta.

Tutkimushaarojen ominaisuudet lähtötasolla ja fondaparinuusihoidon kesto olivat samanlaiset molemmissa UFH-ryhmissä. Tutkimuspotilailla, jotka satunnaistettiin saamaan normaaliannos fraktioimatonta hepariinia, annoksen mediaani oli 85 U/kg ja niillä, jotka satunnaistettiin saamaan pieniannos, 50 U/kg.

Tutkimuksen päätetaphtumaksi määriteltiin seuraavien tekijöiden yhdistelmä: peri-PCI suuri tai pieni verenvuoto tai vakavat katetrointikohdan komplikaatiot (määritetty aikana satunnaistamisesta korkeintaan 48 tuntiin PCI-toimenpiteen jälkeen)

Hoidon tulokset	Ilmaantuvuus		Todennäköisyys ¹ (95%CI)	p-arvo
	Pieniannos UFH N = 1024	Normaaliannos UFH N = 1002		
Primaari Peri-PCI suuri tai peini verenvuoto tai katetrointikohdan komplikaatiot	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundaarinen Peri-PCI suuri verenvuoto	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Peri-PCI pieni verenvuoto	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Katetrointikohdan suuret komplikaatiot	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Peri-PCI suuri verenvuoto tai kuolema, MI tai TVR päivään 30 mennessä	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Kuolema, MI tai TVR päivään 30 mennessä	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: todennäköisyys: pieniannos/ normaaliannos

Huom; MI=sydäninfarkti, TVR= kohdesuonen revaskularisaatio

Ohjainkatettrin trombin ilmaantuvuus oli 0,1 % (1/1002) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan normaaliannoksen fraktioimatonta hepariinia ja 0,5 % (5/1024) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan pienen annoksen fraktioimatonta hepariinia PCI:n aikana. Neljä (0,3 %) satunnaistamatonta potilasta sai diagnostisen katettrin trombin koronaarisuonten angiografian aikana. 12 (0,37 %) tutkimuspotilasta sai katettrin sisäänvientiholkin trombin, seitsemällä tämä tapahtui angiografian aikana ja viidellä PCI:n aikana.

ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

OASIS 6 oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa tutkittiin fondaparinuuksien turvallisuutta ja tehoa noin 12 000 potilaalla, joilla oli STEMI. Fondaparinuuksia annettiin 2,5 mg kerran vuorokaudessa ja sitä verrattiin vakiintuneeseen hoitoon [lumelääke (47 %) tai fraktioimaton hepariini UFH (53 %)]. Kaikki potilaat saivat vakiintuneen käytännön mukaisen hoidon STEMIIN vaihtoehtoina primaari PCI (31 %), trombolyyttisiä lääkkeitä (45 %) tai ei-reperfuusiota (24 %). Potilaista, joita hoidettiin trombolyyteillä, 84 % sai fibrinispesifitöntä lääkettä (enimmäkseen streptokinaasia). Hoito kesti fondaparinuuksiryhmässä keskimäärin 6,2 päivää. Potilaiden keski-ikä oli 61 vuotta ja noin 40 % potilaista oli vähintään 65 -vuotiaita. Munuaisten toiminnan heikkeneminen oli lievää (kreatiniinipuhdistuma $\geq 50 - < 80$ ml/min) noin 40 %:lla potilaista ja 14 %:lla keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min).

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti (re-MI) 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta. Kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni merkitsevästi päivään 30 mennessä siten, että niitä oli 9,7 % fondaparinuuksiryhmässä ja 11,0 % verrokkiryhmässä (riskisuhde 0,86, 95 % luottamusväli, 0,77 - 0,96, $p=0,008$). Verrattaessa fondaparinuuksia lumelääkkeeseen ennakkoon määrättyissä alaryhmissä (77,3 %:lle potilaista annettiin fibrinispesifittömiä trombolyyttejä, 22 %:lle potilaista ei tehty reperfuusiota, 0,3 %:a potilaista sai fibrinispesifisiä trombolyyttejä ja 0,4 %:lle potilaista tehtiin primaari PCI) kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni merkitsevästi päivään 30 mennessä (fondaparinuuksi 11,3 % ja lumelääke 14,0 %, riskisuhde 0,80, 95 % luottamusväli, 0,69 - 0,93, $p=0,003$). Verrattaessa fondaparinuuksia fraktioimattomaan hepariiniin ennakkoon määrättyissä alaryhmissä (58,5 %:lle potilaista tehtiin primaari PCI, 13 %:lle potilaista annettiin fibrinispesifisiä trombolyyttejä, 2,6 %:lle potilaista annettiin fibrinispesifittömiä trombolyyttejä ja 25,9 %:lle potilaista ei tehty reperfuusiota) fondaparinuuksien ja fraktioimattoman hepariinin vaikutuksissa kuoleman tai uusiutuvan sydäninfarktin ilmaantuvuuteen ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa päivään 30 mennessä (8,3 % fondaparinuuksi ja 8,7 % fraktioimaton hepariini, riskisuhde 0,94, 95 % luottamusväli, 0,79 - 1,11, $p=0,460$). Tämän tutkimuksen alaryhmän potilailla, joille määrättiin trombolyyssi tai ei-reperfuusiota (potilaat, joille ei tehty primaari PCI:ta), kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni kuitenkin merkitsevästi päivään 30 mennessä siten, että niitä oli 11,5 % fondaparinuuksipotilailla ja 14,3 % potilailla, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia (riskisuhde 0,79, 95 % luottamusväli, 0,64 - 0,98, $p=0,03$).

Kaikista eri syistä johtuvat kuolemat vähenivät myös merkitsevästi päivään 30 mennessä siten, että niitä oli 7,8 % fondaparinuuksiryhmässä ja 8,9 % verrokkiryhmässä (riskisuhde 0,87 %, 95 % luottamusväli, 0,77 - 0,98, $p=0,02$). Ero kuolleisuudessa oli tilastollisesti merkitsevä alaryhmässä 1 (lumelääke vertain), mutta ei alaryhmässä 2 (fraktioimaton hepariini vertain). Fondaparinuuksiryhmässä hyöty kuolleisuuteen säilyi seurannan loppuun saakka, päivään 180.

Fondaparinuuksi vähensi merkitsevästi kuoleman/uusiutuvan sydäninfarktin ilmaantuvuutta päivään 30 mennessä potilailla, joille tehtiin revaskularisaatio trombolyytillä (fondaparinuuksi 10,9 % ja verrokki 13,6 %, riskisuhde 0,79, 95 % luottamusväli, 0,68 - 0,93, $p=0,003$). Potilailla, joille ei aluksi tehty reperfuusiota, kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni merkitsevästi päivään 30 mennessä (fondaparinuuksiryhmä 12,1 % ja verrokkiryhmä 15 %, riskisuhde 0,79, 95 % luottamusväli, 0,65 - 0,97, $p=0,023$). Potilailla, joille tehtiin primaari PCI, kuoleman tai uusiutuvan sydäninfarktin ilmaantuvuudessa päivään 30 mennessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden ryhmän välillä (6,0 % fondaparinuuksiryhmässä ja 4,8 % verrokkiryhmässä, riskisuhde 1,26, 95 % luottamusväli 0,96 - 1,66).

1,1 % fondaparinuuksilla hoidetuista potilaista ja 1,4 % potilaista verrokkiryhmässä sai yhdeksänteen päivään mennessä vakavan verenvuodon. Potilailla, joille annettiin trombolyytti, oli vakavia verenvuotoja 1,3 %:lla fondaparinuuksipotilaista ja 2,0 %:lla verrokkipotilaista. Potilailla, joille alussa ei tehty reperfuusiota, oli vakavia verenvuotoja 1,2 %:lla fondaparinuuksiryhmässä ja 1,5 %:lla verrokkiryhmässä. Potilaille, joille tehtiin primaari PCI, oli vakavia verenvuotoja 1,0 %:lla fondaparinuuksiryhmässä ja 0,4 %:lla verrokkiryhmässä.

Potilailla, joille tehtiin PCI, oli ohjainkatetrin trombeja 1,2 %:lla fondaparinuuksilla hoidetuista ja 0 %:lla verrokkiryhmässä.

Tehotulokset ja vaikutukset vakaviin verenvuotoihin olivat yhdenmukaiset ennalta määrättyissä alaryhmissä, kuten iäkkäillä, potilailla, joilla oli munuaisten toiminnanvaja ja samanaikainen trombosyyttien aggregaatiota estävä lääke (asetyyliisalisyylihappo, tienopyridiini).

Alaraajojen akuutin oireisen spontaanin pinnallisen laskimotromboosin hoito, kun potilaalla ei ole samanaikaisesti syvää laskimotromboosia (DVT).

Satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun kliiniseen lääketutkimukseen (CALISTO) osallistui 3002 potilasta, joilla oli akuutti, oireinen, paikallinen, spontaani pinnallinen alaraajojen laskimotromboosi, joka oli vähintään 5 cm pituudeltaan ja joka oli varmennettu kompressioultraäänitutkimuksella. Potilaita ei otettu tutkimukseen, jos heillä oli samanaikainen DVT tai pinnallinen laskimotromboosi, joka oli alle 3 cm:n etäisyydellä safeno-femoraalisesta liitoskohdasta. Potilaita ei myöskään otettu tutkimukseen, jos heillä oli vaikea maksan toimintahäiriö, vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), pieni kehon paino (< 50 kg), aktiivinen syöpä, symptomaattinen keuhkoembolia (PE) tai äskettäin sairastettu DVT/PE (< 6 kuukautta) tai pinnallinen laskimotromboosi (< 90 päivää) tai pinnallinen laskimotromboosi, joka liittyi skleroterapiaan tai iv-linjan komplikaatioon tai jos potilailla oli suuri riski saada verenvuoto.

Potilaat satunnaistettiin saamaan fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai lumetta 45 päivän ajan. Lisäksi käytettiin elastisia tukisukkia ja analgeettisia ja/tai ulkoisesti käytettäviä tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Seuranta jatkui päivään 77 asti. Tutkimuspotilaista 64 % oli naisia ja heidän mediaani-ikänsä oli 58 vuotta, ja 4,4 %:lla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min.

Ensisijainen tehon mittari, yhdistetty oireinen keuhkoembolia (PE), oireinen syvä laskimotromboosi (DVT), oireinen pinnallinen laskimotromboosin laajenema, oireinen pinnallisen laskimotromboosin uusiminen tai kuolema päivään 47 mennessä, väheni merkitsevästi 5,9 %:sta lumepotilailla 0,9 %:iin 2,5 mg fondaparinuuksia saaneilla potilailla (riskin suhteellinen pieneneminen: 85,2 %, 95 % luottamusväli 73,7 %, 91,7 % [p-arvo<0,001]). Ensisijaisen yhdistelmämittarin kukin tromboembolinen alakomponentti väheni myös merkitsevästi fondaparinuuksia saaneilla potilailla seuraavasti: oireinen keuhkoembolia (PE) [0 (0 %) vs. 5 (0,3 %) (p= 0,031)], oireinen syvä laskimotromboosi (DVT) [3 (0,2 %) vs. 18 (1,2 %), riskin suhteellinen pieneneminen 83,4 % (p<0,001)], oireinen pinnallinen laskimotromboosin laajenema [4 (0,3 %) vs. 51 (3,4 %), riskin suhteellinen pieneneminen 92,2 % (p< 0,001)], oireinen pinnallisen laskimotromboosin uusiminen [5 (0,3 %) vs. 24 (1,6 %), riskin suhteellinen pieneneminen 79,2 % (p<0,001)].

Kuolleisuus oli pieni ja samanlainen hoitoryhmissä. Fondaparinuuksiryhmässä oli kaksi kuolemaa (0,1 %) verrattuna yhteen kuolemaan (0,1 %) lumeryhmässä.

Teho säilyi päivään 77 ja oli samanlainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä mukaan lukien potilaat, joilla oli laskimolaajentumia ja potilaat, joilla oli pinnallinen laskimotromboosi polven alapuolella.

Runsasta verenvuotoa esiintyi hoidon aikana yhdellä (0,1 %) fondaparinuuksipotilaalla ja yhdellä (0,1 %) lumepotilaalla. Kliinisesti merkittävää, mutta ei runsasta, verenvuotoa esiintyi viidellä fondaparinuuksipotilaalla (0,3 %) ja kahdeksalla lumepotilaalla (0,5 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran päivässä ihon alle annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{\max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keinonivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä, ovat: C_{\max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{\max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{\max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin ATIII:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Biotransformaatio

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja. Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erytispotilasryhmät

Pediatriiset potilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu laskimotromboembolia tapahtumien estoon tai pinnallisen laskimotromboosin tai akuutin koronaari syndrooman hoitoon tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksin eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehdään ortopedinen leikkaus, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten

vajaatoimintaa sairastavilla potilaille.

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Maksan vajaatoiminta - Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa koehenkilöissä (Child-Pugh kategoria B) ihon alle annettu fondaparinuuksin annos sai aikaan 22 %:a pienemmän C_{max} – kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) ja 39 %:a pienemmän AUC-kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) verrattuna koehenkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali. Fondaparinuuksin pienempi pitoisuus plasmassa johtuu sen vähentyneestä sitoutumisesta ATIII:een, koska maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ATIII:n pitoisuus plasmassa on pienempi. Tämän seurauksena fondaparinuuksin munuaispuhdistuma suurenee. Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaille sitoutumattoman fondaparinuuksin pitoisuuden odotetaan pysyvän muuttumattomana. Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse muuttaa.

Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistettujen annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät rajallisen altistuksen vuoksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Jos fondaparinuuksinatriumi lisätään 0,9 % keittosuolaliuokseen, infuusio tulee mieluiten antaa välittömästi. Valmis infuusioliuos voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja bromobutyylisiä tai klorobutyylisiä valmistettu joustomuovinen männänsuojus.

Arixtraa on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Ruiskuja on kahdenlaisia:

- ruisku, jossa on sininen mäntä ja automaattinen turvajärjestelmä.
- ruisku, jossa on sininen mäntä ja käsikäyttöinen turvajärjestelmä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä. Laskimonsisäinen annostelu toteutetaan käyttäen olemassa olevaa tippatietä suoraan tai käyttäen pientä määrää (25 tai 50 ml) 0,9 % keittosuolaliuosta mini-infuusiona.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet ihon alle annettavan pistoksen itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Arixtra-esitäytettyjen ruiskujen neulan suojajärjestelmään on suunniteltu turvajärjestelmä suojaamaan injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/> .

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 5 mg fondaparinuksinatriumia 0,4 ml:ssa injektionestettä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) ja akuutin keuhkoembolian (PE) hoito, ei hemodynaamisesti epästabiileille potilaille eikä potilaille, jotka tarvitsevat liuotushoitoa tai keuhkovaltimon embolektomiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Fondaparinuksin suositusannos on 7,5 mg (potilailla, joiden paino on ≥ 50 , ≤ 100 kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Potilailla, joiden paino on < 50 kg, suositusannos on 5 mg. Potilailla, joiden paino on > 100 kg, suositusannos on 10 mg.

Hoitoa tulee jatkaa vähintään 5 päivän ajan ja kunnes tyydyttävä oraalinen antikoagulaatio on saavutettu (INR-arvo 2–3). Samanaikainen hoito oraalisilla antikoagulanteilla tulee aloittaa mahdollisimman pian ja yleensä 72 tunnin sisällä. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä annettiin keskimäärin 7 päivän ajan, ja kliiniset kokemukset yli 10 päivän hoidosta ovat rajalliset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuksia tulee käyttää varoen 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä. (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta -Fondaparinuksia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ei ole kokemusta sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Tällä alaryhmällä, 10 mg aloitusannoksen jälkeen, tulee harkita annoksen alentamista 7,5 mg:an perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuksia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta -Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen, koska tutkimuksia ei ole tehty näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat -Fondaparinuuskin käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Fondaparinuuksi annetaan injektiona syvälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto;
- akuutti bakterielli endokardiitti;
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Fondaparinuuskin käytöstä hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla on rajoitetusti kokemusta ja kokemusta ei ole potilailla, jotka tarvitsevat trombolyyssia, embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodattimen asentamista.

Verenvuoto

Fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotöhäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Kuten muitakin antikoagulantteja, fondaparinuuksia tulee käyttää varoen äskettäin (< 3 päivää) kirurgisessa toimenpiteessä olleille potilaille ja ainoastaan kun kirurginen hemostaasi on saavutettu.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuskin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Laskimotromboemboliahoidon aikana tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyyliisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalaisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ei tule käyttää spinaali/epiduraalipuudutusta potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia laskimotromboemolian hoitoon eivätkä estohoitoon.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuusialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja olivat iältään <65, 65-75 ja >75, vuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,0 %, 4,5 % ja 6,5 %. Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon olivat 2,5 %, 3,6 % ja 8,3 %, kun taas esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon olivat vastaavasti 5,5 %, 6,6 % ja 7,4 %. Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

Kliinistä kokemusta potilailla, joiden paino on < 50 kg on rajoitetusti. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 5 mg:n annoksella vuorokaudessa tälle potilasryhmälle. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Vuotojen vaara kasvaa munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden myötä. Fondaparinuuksien tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja joilla oli joko normaali munuaisten toiminta tai lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta oli vuototapahtumien esiintymistiheys 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55). Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon oli 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) and 11,1 % (2/18), ja potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon oli 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) ja 10,7 % (3/28).

Fondaparinuuksi on kontraindisoitu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Hoidon keston ei tulisi ylittää kliinisten tutkimusten aikana arvioitua aikaa (keskiarvo 7 vuorokautta) (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kliinistä kokemusta ei ole sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Fondaparinuuksia tulee käyttää huolellisesti näille potilaille. Alkuannoksen 10 mg vuorokaudessa jälkeen, annoksen pienentämistä 7,5 mg:an vuorokaudessa tulee harkita, perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuksien käyttöä tulee harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi. (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt aikaisemmin hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa. Fondaparinuuksien tehoa ja turvallisuutta ei ole virallisesti tutkittu tyypin II HIT potilailla. Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä yleensä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyypin II HIT-potilailta. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Lateksiallergia

Esitetyyn ruiskun neulansuoja sisältää kuivaa luonnollista lateksikumia, joka mahdollisesti aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiylherkille henkilöille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oraaliset antikoagulantit (varfariini) eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-aktiivisuuteen.

Trombosyyttiestäjät (asetyyლისისყილიჰაპო), NSAID-lääkkeet (piroksikaami) ja digoksiini eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut vuotoaikaan asetyyლისისყილიჰაპო- eikä piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Fondaparinuuksi erittyy rottaemion maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuuksihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja fondaparinuuksin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeet eivät osoita vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisemmin raportoituja vakavia fondaparinuuksin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat verenvuotokomplikaatiot (vaihtelevista paikoista, esim. harvoissa tapauksissa kallonsisäinen / aivojen sisäinen ja retroperitoneaalinen verenvuoto). Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on suurentunut verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksin turvallisuutta on arvioitu 2517 potilaalla, jotka saivat hoitoa laskimotromboemboliaan, ja joita hoidettiin fondaparinuuksilla keskimäärin 7 vuorokauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset olivat verenvuotokomplikaatiot (ks. kohta 4.4).

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä.

MeDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset VTE-potilailla⁽¹⁾
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> verenvuoto (gastrointestinaalinen verenvuoto, hematuria, hematooma, nenäverenvuoto, hemoptyyysi, verenvuoto kohdusta ja emättimestä, hemartroosi, verenvuoto silmästä, purppura, mustelmat) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia, trombosytopenia <i>Harvinaiset:</i> muu verenvuoto (maksaverenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, aivoverenvuoto), trombosytomia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> ei-proteiinityypen (Npn) ² nousu
<i>Hermosto</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> päänsärky <i>Harvinaiset:</i> huimaus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> poikkeava maksan toiminta, kohonneet maksan entsyymiarvot
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Harvinaiset:</i> punoittava ihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> kipu, turvotus <i>Harvinaiset:</i> pistoskohdan reaktiot

(1) Yksittäistapauksina esiintyneet haittavaikutukset on otettu mukaan vain, jos ne olivat lääketieteellisesti merkittäviä.

(2) Npn tarkoittaa ei-proteiinityppeä kuten ureaa, virtsahappoa, aminohappoja jne.

Markkinoille tulon jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisina tapauksina gastriittia, ummetusta, ripulia ja bilirubinemiaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (antitrombiini) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti antitrombiiniin fondaparinuuksi voimistaa antitrombiinin aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhiyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiiutaleisiin.

Hoitoannoksilla fondaparinuuksi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen. Suuremmilla annoksilla voi esiintyä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaisia muutoksia. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei merkittävästi vaikuttanut varfariinin antikoagulanttitehoon (INR-tasoon). Aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APPT) pitenemistä on raportoitu harvoin.

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumi ei yleensä ristireagoi fondaparinuuksin kanssa. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on spontaanisti raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma laskimotromboemبولian hoidossa suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoemبولian (PE) hoidossa. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin yli 4874 potilasta.

Syvän laskimotromboosin hoito

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli diagnosoitu akuutti oireinen syvän laskimotromboosi, fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin enoksapariinatriumiin annoksella 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Yhteensä 2192 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 26 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemبولioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemبولioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin enoksapariinin (VTE-prosentit 3,9 % ja 4,1 %).

Voimakasta verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat enoksapariinia.

Keuhkoembolian hoito

Satunnaistettu avoin kliininen tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli akuutti oireinen keuhkoembolia (PE). Diagnoosi vahvistettiin objektiivisilla testeillä (keuhkokartta, keuhkovaltimoiden varjoainekuvaus tai spiraali CT-kuvaus). Potilaat, jotka tarvitsivat trombolyyssia tai embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodatinta suljettiin pois tutkimuksesta. Sökkoutetut potilaat olivat voineet saada hepariinihoitoa diagnosointivaiheessa mutta potilaat, joita oli hoidettu yli 24 tuntia antikoagulantilla hoitoannoksilla tai, joilla oli hoitamaton hypertensio suljettiin pois tutkimuksesta. Fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino \geq 50 kg, \leq 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin fraktioimattomaan hepariiniin laskimoboluksena (5000 ky), jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimoinfuusio, joka oli säädetty ylläpitämään 1,5–2,5-kertainen APTT-vertailuarvo. Yhteensä 2184 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 22 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoidoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin fraktioimattoman hepariinin (VTE-prosentit 3,8 % ja 5,0 %).

Merkittävää verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia.

Pilottitutkimus annostuksen ja farmakokinetiikan selvittämiseksi lapsilla, joilla oli syvä laskimotromboosi

Avoimessa tutkimuksessa 24 lapsipotilaalle (kymmenen 1–5-vuotiasta, painoltaan 8–20 kg, seitsemän 6–12-vuotiasta, painoltaan 17–47 kg sekä seitsemän 13–18-vuotiasta, painoltaan 47–130 kg), joilla oli diagnosoitu laskimotromboosi tutkimukseen otettaessa, annettiin fondaparinuuksia. Suurin osa potilaista oli latinalaisamerikkalaisia (67 %) ja 58 % oli poikia. Fondaparinuuksia annettiin aloitusannoksena 0,1 mg/kg ihon alle kerran vuorokaudessa. Annostelua muutettiin niin, että fondaparinuusinatiumin huippupitoisuus 0,5–1 mg/l saavutettiin neljän tunnin kuluttua. Hoito kesti keskimäärin 3,5 päivää tässä tutkimuksessa. Suurimalla osalla potilaista (88 %) haluttu fondaparinuusipitoisuus saavutettiin 4 tunnin kuluttua ensimmäisen fondaparinuusiannon jälkeen.

Kaksi potilasta sai verenvuotoa tutkimuksen aikana. Yhdellä oli hypertensiivinen enkefalopatia, johon liittyi kallonsisäistä verenvuotoa viidentenä hoitopäivänä. Tämä johti fondaparinuusiannon lopettamiseen. Toisella potilaalla oli vähäistä maha-suoli-kanavan verenvuotoa viidentenä hoitopäivänä, mikä johti väliaikaiseen fondaparinuusiannon keskeyttämiseen. Tämän kontrolloimattoman tutkimuksen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä kliinisestä tehokkuudesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Fondaparinuusinatiumin farmakokinetiikka johdetaan fondaparinuusien plasmapitoisuuksista, jotka määritetään anti-faktori Xa:n aktiivisuudesta. Vain fondaparinuuksia voidaan käyttää anti-Xa pitoisuuden kalibroimiseen (hepariinin tai LMWH:n kansainväliset standardit eivät ole soveltuvia tähän käyttöön). Tuloksena fondaparinuusien pitoisuus ilmaistaan milligrammoina (mg).

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuusi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuusijektioita jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran vuorokaudessa annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{\max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keinonivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{\max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{\max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino 50–100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) kerran vuorokaudessa, painon mukaan määräytyvä annostus saa aikaan samankaltaisen altistuksen kaikissa painoryhmissä. Fondaparinuuksin vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) VTE-potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia annossuosituksen mukaisesti kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–1,41 (23 %), T_{\max} (h)–2,4 (8 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,52 (45 %). Tähän liittyvät 5 ja 95 prosenttipisteet ovat vastaavasti C_{\max} :n (mg/l) osalta 0,97 ja 1,92 ja C_{\min} :n (mg/l) osalta 0,24 ja 0,95.

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin antitrombiiniin:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Biotransformaatio

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Eritvispotilasryhmät

Pediatriset potilaat -Tietoa lapsipotilaista on saatavilla rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksin eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt

(kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta - Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa koehenkilöissä (Child-Pugh kategoria B) ihon alle annettu fondaparinuuksin annos sai aikaan 22 %:a pienemmän C_{max} – kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) ja 39 %:a pienemmän AUC-kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) verrattuna koehenkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali. Fondaparinuuksin pienempi pitoisuus plasmassa johtuu sen vähentyneestä sitoutumisesta ATIII:een, koska maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ATIII:n pitoisuus plasmassa on pienempi. Tämän seurauksena fondaparinuuksin munuaispuhdistuma suurenee. Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sitoutumattoman fondaparinuuksin pitoisuuden odotetaan pysyvän muuttumattomana. Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse muuttaa.

Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Toistettujen annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan mutta eivät rajallisen altistuksen vuoksi anna riittävää dokumentaatiota turvallisuusmarginaalista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja klorobutyylilastomeerista valmistettu männänsuojus.

Arixtra 5 mg/0,4 ml on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Ruiskuja on kahdenlaisia:

- ruisku, jossa on oranssinvärinen mäntä ja automaattinen turvajärjestelmä.
- ruisku, jossa on oranssinvärinen mäntä ja käsikäyttöinen turvajärjestelmä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liukset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Arixtra esitäytetyissä ruiskuissa on turvajärjestelmä, joka suojaa injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 7,5 mg fondaparinuuksinatriumia 0,6 ml:ssa injektionestettä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) ja akuutin keuhkoembolian (PE) hoito, ei hemodynaamisesti epästabieleille potilaille eikä potilaille, jotka tarvitsevat liuotushoitoa tai keuhkovaltimon embolektomiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Fondaparinuuksin suositusannos on 7,5 mg (potilailla, joiden paino on ≥ 50 , ≤ 100 kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Potilailla, joiden paino on < 50 kg, suositusannos on 5 mg. Potilailla, joiden paino on > 100 kg, suositusannos on 10 mg.

Hoitoa tulee jatkaa vähintään 5 päivän ajan ja kunnes tyydyttävä oraalinen antikoagulaatio on saavutettu (INR-arvo 2–3). Samanaikainen hoito oraalisilla antikoagulanteilla tulee aloittaa mahdollisimman pian ja yleensä 72 tunnin sisällä. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä annettiin keskimäärin 7 päivän ajan, ja kliiniset kokemukset yli 10 päivän hoidosta ovat rajalliset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta -Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ei ole kokemusta sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Tällä alaryhmällä, 10 mg aloitusannoksen jälkeen, tulee harkita annoksen alentamista 7,5 mg:an perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta -Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen, koska tutkimuksia ei ole tehty näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat -Fondaparinuusien käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Fondaparinuusiksi annetaan injektiona syvälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektioita antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- akuutti bakterielli endokardiitti
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuusiksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Fondaparinuusien käytöstä hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla on rajoitetusti kokemusta ja kokemusta ei ole potilailla, jotka tarvitsevat trombolyysejä, embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodattimen asentamista.

Verenvuoto

Fondaparinuusien tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotöhäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Kuten muitakin antikoagulantteja, fondaparinuusien tulee käyttää varoen äskettäin (< 3 päivää) kirurgisessa toimenpiteessä olleille potilaille ja ainoastaan kun kirurginen hemostaasi on saavutettu.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuusien kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Laskimotromboemboliahoitoa aikana tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyyliisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalaisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ei tule käyttää spinaali/epiduraalipuudutusta potilailla, jotka saavat fondaparinuusien laskimotromboemolian hoitoon eivätkä estohoitoon.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuusialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja olivat iältään <65, 65-75 ja >75, vuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,0 %, 4,5 % ja 6,5 %. Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon olivat 2,5 %, 3,6 % ja 8,3 %, kun taas esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon olivat vastaavasti 5,5 %, 6,6 % ja 7,4 %. Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

Kliinistä kokemusta potilailla, joiden paino on < 50 kg on rajoitetusti. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 5 mg:n annoksella vuorokaudessa tälle potilasryhmälle. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Vuotojen vaara kasvaa munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden myötä. Fondaparinuuksien tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja joilla oli joko normaali munuaisten toiminta tai lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta oli vuototapahtumien esiintymistiheys 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55). Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon oli 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) and 11,1 % (2/18), ja potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon oli 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) ja 10,7 % (3/28).

Fondaparinuuksi on kontraindisoitu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Hoidon keston ei tulisi ylittää kliinisten tutkimusten aikana arvioitua aikaa (keskiarvo 7 vuorokautta) (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kliinistä kokemusta ei ole sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Fondaparinuuksia tulee käyttää huolellisesti näille potilaille. Alkuannoksen 10 mg vuorokaudessa jälkeen, annoksen pienentämistä 7,5 mg:an vuorokaudessa tulee harkita, perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuksien käyttöä tulee harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi. (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt aikaisemmin hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa. Fondaparinuuksien tehoa ja turvallisuutta ei ole virallisesti tutkittu tyypin II HIT potilailla. Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä yleensä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyypin II HIT-potilailta. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Lateksiallergia

Esitötetyyn ruiskun neulansuoja sisältää kuivaa luonnollista lateksikumia, joka mahdollisesti aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiylherkille henkilöille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oraaliset antikoagulantit (varfariini) eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-aktiivisuuteen.

Trombosyyttiestäjät (asetyyilisalisyylihappo), NSAID-lääkkeet (piroksikaami) ja digoksiini eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut vuotoaikaan asetyyilisalisyylihappo- eikä piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Fondaparinuuksi erittyy rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuuksihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja fondaparinuuksin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeet eivät osoita vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisemmin raportoituja vakavia fondaparinuuksin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat verenvuotokomplikaatiot (vaihtelevista paikoista, esim. harvoissa tapauksissa kallonsisäinen / aivojen sisäinen ja retroperitoneaalinen verenvuoto). Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on suurentunut verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksin turvallisuutta on arvioitu 2517 potilaalla, jotka saivat hoitoa laskimotromboemboliaan, ja joita hoidettiin fondaparinuuksilla keskimäärin 7 vuorokauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset olivat verenvuotokomplikaatiot (ks. kohta 4.4).

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä.

MeDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset VTE -potilailla ⁽¹⁾
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> verenvuoto (gastrointestinaalinen verenvuoto, hematuria, hematooma, nenäverenvuoto, hemoptyyysi, verenvuoto kohdusta ja emättimestä, hemartroosi, verenvuoto silmästä, purppura, mustelmat) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia, trombosytopenia <i>Harvinaiset:</i> muu verenvuoto (maksaverenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, aivoverenvuoto), trombosytomia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> ei-proteiinitypen (Npn) ² nousu
<i>Hermosto</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> päänsärky <i>Harvinaiset:</i> huimaus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> poikkeava maksan toiminta, kohonneet maksan entsyymiarvot
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Harvinaiset:</i> punoittava ihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> kipu, turvotus <i>Harvinaiset:</i> pistoskohdan reaktiot

(1) Yksittäistapauksina esiintyneet haittavaikutukset on otettu mukaan vain, jos ne olivat lääketieteellisesti merkittäviä.

(2) Npn tarkoittaa ei-proteiinityppeä kuten ureaa, virtsahappoa, aminohappoja jne.

Markkinoille tulon jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisina tapauksina gastriittia, ummetusta, ripulia ja bilirubinemiaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen.

Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (antitrombiini) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti antitrombiiniin fondaparinuuksi voimistaa antitrombiinin aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhiyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiihtaleisiin.

Hoitoannoksilla fondaparinuuksi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen. Suuremmilla annoksilla voi esiintyä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaisia muutoksia. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei merkittävästi vaikuttanut varfariinin antikoagulanttitehoon (INR-tasoon). Aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APPT) pitenemistä on raportoitu harvoin.

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumi ei yleensä ristireagoi fondaparinuuksin kanssa. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on spontaanisti raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma laskimotromboemبولian hoidossa suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoemبولian (PE) hoidossa. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin yli 4874 potilasta.

Syvän laskimotromboosin hoito

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli diagnosoitu akuutti oireinen syvän laskimotromboosi, fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin enoksapariinatriumiin annoksella 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Yhteensä 2192 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 26 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemبولioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemبولioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin enoksapariinin (VTE-prosentit 3,9 % ja 4,1 %).

Voimakasta verenvuotoa hoitojakson alussa havaittiin 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat

fondaparinuuksia, ja 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat enoksapariinia.

Keuhkoembolian hoito

Satunnaistettu avoin kliininen tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli akuutti oireinen keuhkoembolia (PE). Diagnoosi vahvistettiin objektiivisilla testeillä (keuhkokartta, keuhkovaltimoiden varjoainekuvaus tai spiraali CT-kuvaus). Potilaat, jotka tarvitsivat trombolyyssia tai embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodatinta suljettiin pois tutkimuksesta. Sökkoutetut potilaat olivat voineet saada hepariinihoitoa diagnosointivaiheessa mutta potilaat, joita oli hoidettu yli 24 tuntia antikoagulantilla hoitoannoksilla tai, joilla oli hoitamaton hypertensio suljettiin pois tutkimuksesta. Fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino \geq 50 kg, \leq 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin fraktioimattomaan hepariiniin laskimoboluksena (5000 ky), jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimoinfuusio, joka oli säädetty ylläpitämään 1,5–2,5-kertainen APTT-vertailuarvo. Yhteensä 2184 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 22 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoidoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin fraktioimattoman hepariinin (VTE-prosentit 3,8 % ja 5,0 %).

Merkittävää verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia.

Pilottitutkimus annostuksen ja farmakokinetiikan selvittämiseksi lapsilla, joilla oli syvä laskimotromboosi

Avoimessa tutkimuksessa 24 lapsipotilaalle (kymmenen 1–5-vuotiasta, painoltaan 8–20 kg, seitsemän 6–12-vuotiasta, painoltaan 17–47 kg sekä seitsemän 13–18-vuotiasta, painoltaan 47–130 kg), joilla oli diagnosoitu laskimotromboosi tutkimukseen otettaessa, annettiin fondaparinuuksia. Suurin osa potilaista oli latinalaisamerikkalaisia (67 %) ja 58 % oli poikia. Fondaparinuuksia annettiin aloitusannoksena 0,1 mg/kg ihon alle kerran vuorokaudessa. Annostelua muutettiin niin, että fondaparinuuksinatiumin huippupitoisuus 0,5–1 mg/l saavutettiin neljän tunnin kuluttua. Hoito kesti keskimäärin 3,5 päivää tässä tutkimuksessa. Suurimalla osalla potilaista (88 %) haluttu fondaparinuuksipitoisuus saavutettiin 4 tunnin kuluttua ensimmäisen fondaparinuuksi annoksen annon jälkeen.

Kaksi potilasta sai verenvuotoa tutkimuksen aikana. Yhdellä oli hypertensiivinen enkefalopatia, johon liittyi kallonsisäistä verenvuotoa viidentenä hoitopäivänä. Tämä johti fondaparinuusien annon lopettamiseen. Toisella potilaalla oli vähäistä maha-suoli-kanavan verenvuotoa viidentenä hoitopäivänä, mikä johti väliaikaiseen fondaparinuusien annon keskeyttämiseen. Tämän kontrolloimattoman tutkimuksen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä kliinisestä tehokkuudesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Fondaparinuusinatiumin farmakokinetiikka johdetaan fondaparinuusien plasmapitoisuuksista, jotka määritetään anti-faktori Xa:n aktiivisuudesta. Vain fondaparinuuksia voidaan käyttää anti-Xa pitoisuuden kalibroimiseen (hepariinin tai LMWH:n kansainväliset standardit eivät ole soveltuvia tähän käyttöön). Tuloksena fondaparinuusien pitoisuus ilmaistaan milligrammoina (mg).

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuusien farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran vuorokaudessa annostelulla saavutettiin vakaan

tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{\max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keinoivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{\max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksien vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{\max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino 50–100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) kerran vuorokaudessa, painon mukaan määrätty annostus saa aikaan samankaltaisen altistuksen kaikissa painoryhmissä.

Fondaparinuuksien vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) VTE-potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia annossuositusten mukaisesti kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–1,41 (23 %), T_{\max} (h)–2,4 (8 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,52 (45 %). Tähän liittyvät 5 ja 95 prosenttipisteet ovat vastaavasti C_{\max} :n (mg/l) osalta 0,97 ja 1,92 ja C_{\min} :n (mg/l) osalta 0,24 ja 0,95.

Jakautuminen

Fondaparinuuksien jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin antitrombiiniin:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Biotransformaatio

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat - Tietoa lapsipotilaista on saatavilla rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksien eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa

(kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta - Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa koehenkilöissä (Child-Pugh kategoria B) ihon alle annettu fondaparinuuksin annos sai aikaan 22 %:a pienemmän C_{max} – kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) ja 39 %:a pienemmän AUC-kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) verrattuna koehenkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali. Fondaparinuuksin pienempi pitoisuus plasmassa johtuu sen vähentyneestä sitoutumisesta ATIII:een, koska maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ATIII:n pitoisuus plasmassa on pienempi. Tämän seurauksena fondaparinuuksin munuaispuhdistuma suurenee. Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sitoutumattoman fondaparinuuksin pitoisuuden odotetaan pysyvän muuttumattomana. Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse muuttaa. Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Toistettujen annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan mutta eivät rajallisen altistuksen vuoksi anna riittävää dokumentaatiota turvallisuusmarginaalista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja klorobutyylilastomeerista valmistettu männänsuojus.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Ruiskuja on kahdenlaisia:

- ruisku, jossa on purppuranpunainen mäntä ja automaattinen turvajärjestelmä.
- ruisku, jossa on purppuranpunainen mäntä ja käsikäyttöinen turvajärjestelmä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muutkäsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Arixtra esitäytetyissä ruiskuissa on turvajärjestelmä, joka suojaa injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mg fondaparinuuksinatriumia 0,8 ml:ssa injektionestettä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) ja akuutin keuhkoembolian (PE) hoito, ei hemodynaamisesti epästabieleille potilaille eikä potilaille, jotka tarvitsevat liuotushoitoa tai keuhkovaltimon embolektomiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Fondaparinuuksin suositusannos on 7,5 mg (potilailla, joiden paino on ≥ 50 , ≤ 100 kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Potilailla, joiden paino on < 50 kg, suositusannos on 5 mg. Potilailla, joiden paino on > 100 kg, suositusannos on 10 mg.

Hoitoa tulee jatkaa vähintään 5 päivän ajan ja kunnes tyydyttävä oraalinen antikoagulaatio on saavutettu (INR-arvo 2–3). Samanaikainen hoito oraalisilla antikoagulanteilla tulee aloittaa mahdollisimman pian ja yleensä 72 tunnin sisällä. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä annettiin keskimäärin 7 päivän ajan, ja kliiniset kokemukset yli 10 päivän hoidosta ovat rajalliset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat-Annoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuukseja tulee käyttää varoen 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta-Fondaparinuukseja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ei ole kokemusta sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Tällä alaryhmällä, 10 mg aloitusannoksen jälkeen, tulee harkita annoksen alentamista 7,5 mg:an perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuukseja ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta -Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen, koska tutkimuksia ei ole tehty näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat -Fondaparinuuskin käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Fondaparinuuksi annetaan injektiona syvälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektio-antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- akuutti bakterielli endokardiitti
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Fondaparinuuskin käytöstä hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla on rajoitetusti kokemusta ja kokemusta ei ole potilailla, jotka tarvitsevat trombolyyssia, embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodattimen asentamista.

Verenvuoto

Fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotohäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Kuten muitakin antikoagulantteja, fondaparinuuksia tulee käyttää varoen äskettäin (< 3 päivää) kirurgisessa toimenpiteessä olleille potilaille ja ainoastaan kun kirurginen hemostaasi on saavutettu.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuskin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Laskimotromboemboliahoidon aikana tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyyliisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalaisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ei tule käyttää spinaali/epiduraalipuudutusta potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia laskimotromboemolian hoitoon eivätkä estohoitoon.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuusialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja olivat iältään <65, 65-75 ja >75, vuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,0 %, 4,5 % ja 6,5 %. Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon olivat 2,5 %, 3,6 % ja 8,3 %, kun taas esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon olivat vastaavasti 5,5 %, 6,6 % ja 7,4 %. Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

Kliinistä kokemusta potilailla, joiden paino on < 50 kg on rajoitetusti. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 5 mg:n annoksella vuorokaudessa tälle potilasryhmälle. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Vuotojen vaara kasvaa munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden myötä. Fondaparinuuksien tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja joilla oli joko normaali munuaisten toiminta tai lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta oli vuototapahtumien esiintymistiheys 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55). Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon oli 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) and 11,1 % (2/18), ja potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon oli 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) ja 10,7 % (3/28).

Fondaparinuuksi on kontraindisoitu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Hoidon keston ei tulisi ylittää kliinisten tutkimusten aikana arvioitua aikaa (keskiarvo 7 vuorokautta) (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kliinistä kokemusta ei ole sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Fondaparinuuksia tulee käyttää huolellisesti näille potilaille. Alkuannoksen 10 mg vuorokaudessa jälkeen, annoksen pienentämistä 7,5 mg:an vuorokaudessa tulee harkita, perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuksien käyttöä tulee harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyyttymistekijöiden vajauksen vuoksi. (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt aikaisemmin hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa. Fondaparinuuksien tehoa ja turvallisuutta ei ole virallisesti tutkittu tyypin II HIT potilailla. Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä yleensä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyypin II HIT-potilailta. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Lateksiallergia

Esitötetyyn ruiskun neulansuoja sisältää kuivaa luonnollista lateksikumia, joka mahdollisesti aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiylherkille henkilöille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oraaliset antikoagulantit (varfariini) eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-aktiivisuuteen.

Trombosyyttiestäjät (asetyyilisalisyylihappo), NSAID-lääkkeet (piroksikaami) ja digoksiini eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut vuotoaikaan asetyyilisalisyylihappo- eikä piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Fondaparinuuksi erittyy rottaemion maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuuksihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja fondaparinuuksin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeet eivät osoita vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisemmin raportoituja vakavia fondaparinuuksin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat verenvuotokomplikaatiot (vaihtelevista paikoista, esim. harvoissa tapauksissa kallonsisäinen / aivojen sisäinen ja retroperitoneaalinen verenvuoto). Fondaparinuuksia on käytettävä varoen potilailla, joilla on suurentunut verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksin turvallisuutta on arvioitu 2517 potilaalla, jotka saivat hoitoa laskimotromboemboliaan, ja joita hoidettiin fondaparinuuksilla keskimäärin 7 vuorokauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset olivat verenvuotokomplikaatiot (ks. kohta 4.4).

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä.

MeDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset VTE -potilailla ⁽¹⁾
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> verenvuoto (gastrointestinaalinen verenvuoto, hematuria, hematooma, nenäverenvuoto, hemoptyyysi, verenvuoto kohdusta ja emättimestä, hemartroosi, verenvuoto silmästä, purppura, mustelmat) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia, trombosytopenia <i>Harvinaiset:</i> muu verenvuoto (maksaverenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, aivoverenvuoto), trombosytomia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio (mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema, anafylaktoidinen / anafylaktinen reaktio)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> ei-proteiinityypen (Npn) ² nousu
<i>Hermosto</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> päänsärky <i>Harvinaiset:</i> huimaus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> poikkeava maksan toiminta, kohonneet maksan entsyymiarvot
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	<i>Harvinaiset:</i> punoittava ihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> kipu, turvotus <i>Harvinaiset:</i> pistoskohdan reaktiot

(1) Yksittäistapauksina esiintyneet haittavaikutukset on otettu mukaan vain, jos ne olivat lääketieteellisesti merkittäviä.

(2) Npn tarkoittaa ei-proteiinityyppiä kuten ureaa, virtsahappoa, aminohappoja jne.

Markkinoille tulon jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisina tapauksina gastriittia, ummetusta, ripulia ja bilirubinemiaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (antitrombiini) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti antitrombiiniin fondaparinuuksi voimistaa antitrombiinin aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihutaleisiin.

Hoitoannoksilla fondaparinuuksi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen. Suuremmilla annoksilla voi esiintyä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaisia muutoksia. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei merkittävästi vaikuttanut varfariinin antikoagulanttitehoon (INR-tasoon). Aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APPT) pitenemistä on raportoitu harvoin.

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumi ei yleensä ristireagoi fondaparinuuksin kanssa. Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa on spontaanisti raportoitu harvoin fondaparinuuksilla hoidetuilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma laskimotromboemboolian hoidossa suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoemboolian (PE) hoidossa. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin yli 4874 potilasta.

Syvän laskimotromboosin hoito

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli diagnosoitu akuutti oireinen syvän laskimotromboosi, fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin enoksapariinatriumiin annoksella 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Yhteensä 2192 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 26 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoidoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemboolioiden ja kuolemaanjohtaneiden

laskimotroboembolioiden yhdistelmä. Fondaparinuuksihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin enoksapariiniin (VTE-prosentit 3,9 % ja 4,1 %).

Voimakasta verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat enoksapariinia.

Keuhkoembolian hoito

Satunnaistettu avoin kliininen tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli akuutti oireinen keuhkoembolia (PE). Diagnoosi vahvistettiin objektiivisilla testeillä (keuhkokartta, keuhkovaltimoiden varjoainekuvaus tai spiraali CT-kuvaus). Potilaat, jotka tarvitsivat trombolyyssia tai embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodatinta suljettiin pois tutkimuksesta. Sokkoutetut potilaat olivat voineet saada hepariinihoitoa diagnosointivaiheessa mutta potilaat, joita oli hoidettu yli 24 tuntia antikoagulantilla hoitoannoksilla tai, joilla oli hoitamaton hypertensio suljettiin pois tutkimuksesta. Fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino \geq 50 kg, \leq 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin fraktioimattomaan hepariiniin laskimoboluksena (5000 ky), jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimoinfuusio, joka oli säädetty ylläpitämään 1,5–2,5-kertainen APTT-vertailuarvo. Yhteensä 2184 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 22 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoidoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden yhdistelmä. Fondaparinuuksihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin fraktioimattoman hepariiniin (VTE-prosentit 3,8 % ja 5,0 %).

Merkittävää verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia.

Pilottitutkimus annostuksen ja farmakokinetiikan selvittämiseksi lapsilla, joilla oli syvä laskimotromboosi

Avoimessa tutkimuksessa 24 lapsipotilaalle (kymmenen 1–5-vuotiasta, painoltaan 8–20 kg, seitsemän 6–12-vuotiasta, painoltaan 17–47 kg sekä seitsemän 13–18-vuotiasta, painoltaan 47–130 kg), joilla oli diagnosoitu laskimotromboosi tutkimukseen otettaessa, annettiin fondaparinuuksia. Suurin osa potilaista oli latinalaisamerikkalaisia (67 %) ja 58 % oli poikia. Fondaparinuuksia annettiin aloitusannoksena 0,1 mg/kg ihon alle kerran vuorokaudessa. Annostelua muutettiin niin, että fondaparinuuksinatiumin huippupitoisuus 0,5–1 mg/l saavutettiin neljän tunnin kuluttua. Hoito kesti keskimäärin 3,5 päivää tässä tutkimuksessa. Suurimalla osalla potilaista (88 %) haluttu fondaparinuuksipitoisuus saavutettiin 4 tunnin kuluttua ensimmäisen fondaparinuuksi annoksen annon jälkeen.

Kaksi potilasta sai verenvuotoa tutkimuksen aikana. Yhdellä oli hypertensiivinen enkefalopatia, johon liittyi kallonsisäistä verenvuotoa viidentenä hoitopäivänä. Tämä johti fondaparinuuksien annon lopettamiseen. Toisella potilaalla oli vähäistä maha-suoli-kanavan verenvuotoa viidentenä hoitopäivänä, mikä johti väliaikaiseen fondaparinuuksien annon keskeyttämiseen. Tämän kontrolloimattoman tutkimuksen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä kliinisestä tehokkuudesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Fondaparinuuksinatiumin farmakokinetiikka johdetaan fondaparinuuksien plasmapitoisuuksista, jotka määritetään anti-faktori Xa:n aktiivisuudesta. Vain fondaparinuuksia voidaan käyttää anti-Xa pitoisuuden kalibroimiseen (hepariiniin tai LMWH:n kansainväliset standardit eivät ole soveltuvia tähän käyttöön). Tuloksena fondaparinuuksien pitoisuus ilmaistaan milligrammoina (mg).

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta,

saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran vuorokaudessa annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keinoivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, ovat: C_{max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino 50–100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) kerran vuorokaudessa, painon mukaan määräytyvä annostus saa aikaan samankaltaisen altistuksen kaikissa painoryhmissä. Fondaparinuuksin vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) VTE-potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia annossuosituksen mukaisesti kerran vuorokaudessa, ovat: C_{max} (mg/l) –1,41 (23 %), T_{max} (h) –2,4 (8 %) ja C_{min} (mg/l) –0,52 (45 %). Tähän liittyvät 5 ja 95 prosenttipisteet ovat vastaavasti C_{max} :n (mg/l) osalta 0,97 ja 1,92 ja C_{min} :n (mg/l) osalta 0,24 ja 0,95.

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin antitrombiiniin:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Biotransformaatio

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat - Tietoa lapsipotilaista on saatavilla rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksin eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat

fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta -Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa koehenkilöissä (Child-Pugh kategoria B) ihon alle annettu fondaparinuusikerta-annos sai aikaan 22 %:a pienemmän C_{max} – kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) ja 39 %:a pienemmän AUC-kokonaisarvon (so. sitoutunut ja sitoutumaton) verrattuna koehenkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali. Fondaparinuuksin pienempi pitoisuus plasmassa johtuu sen vähentyneestä sitoutumisesta ATIII:een, koska maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ATIII:n pitoisuus plasmassa on pienempi. Tämän seurauksena fondaparinuuksin munuaispuhdistuma suurenee. Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sitoutumattoman fondaparinuusipitoisuuden odotetaan pysyvän muuttumattomana. Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse muuttaa.

Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Toistettujen annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan mutta eivät rajallisen altistuksen vuoksi anna riittävää dokumentaatiota turvallisuusmarginaalista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja klorobutyylilastomeerista valmistettu männänsuojus.

Arixtra 10 mg/0,8 ml on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Ruiskuja on kahdenlaisia:

- ruisku, jossa on violetinvärinen mäntä ja automaattinen turvajärjestelmä.
- ruisku, jossa on violetinvärinen mäntä ja käsikäyttöinen turvajärjestelmä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Arixtra esitäytetyissä ruiskuissa on turvajärjestelmä, joka suojaa injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamisen päivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,3 ml) sisältää 1,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia. Voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/206/005- 2 esitötettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/006- 7 esitötettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/007- 10 esitötettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/008- 20 esitötettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

EU/1/02/206/024 - 2 esitötettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/025 - 10 esitötettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/026 - 20 esitötettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

arixtra 1,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 2,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia. Voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/206/001 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/002 - 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/003 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/004 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

EU/1/02/206/021 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/022 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/023 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

arixtra 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

5. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,4 ml) sisältää 5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaan paino alle 50 kg

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia. Voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/206/009 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/010 - 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/011 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/018 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

EU/1/02/206/027 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/028 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/033 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

arixtra 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

6. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektioneste, liuos
fondaparinuxsodium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,6 ml) sisältää 7,5 mg fondaparinuxsodiumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaan paino 50-100 kg

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia. Voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/206/012 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/013 - 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/014 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/019 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

EU/1/02/206/029 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/030 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/034 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

arixtra 7,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

7. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,8 ml) sisältää 10 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaan paino yli 100 kg

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia. Voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/206/015 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/016 - 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/017 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/020 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

EU/1/02/206/031 - 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/032 - 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä
EU/1/02/206/035 - 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on käsikäyttöinen turvajärjestelmä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

arixtra 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

8. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektioneste, liuos fondaparinuksinatrium

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

- 1. Mitä Arixtra on ja mihin sitä käytetään**
- 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arixtraa**
- 3. Miten Arixtraa käytetään**
- 4. Mahdolliset haittavaikutukset**
- 5. Arixtran säilyttäminen**
- 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

1. Mitä Arixtra on ja mihin sitä käytetään

Arixtra on lääke, joka auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista verisuonissa (antitromboottinen lääkeaine).

Arixtra sisältää synteettistä yhdistettä, fondaparinuksinatriumia. Se estää hyytymistekijä Xa:n ("kymmenen-A") toimintaa veressä ja ehkäisee näin haitallisten hyytymien (*tromboosien*) muodostumista verisuonissa.

Arixtraa käytetään:

- ehkäisemään veritulppien muodostumista jalkojen tai keuhkojen verisuonissa ortopedisten leikkausten, kuten lonkka- tai polvileikkausten jälkeen, tai vatsan alueen leikkauksen jälkeen.
- ehkäisemään veritulppien muodostumista akuutista sairaudesta aiheutuvan rajoitetun liikkumisen aikana ja heti sen jälkeen.
- hoitamaan jalkojen verisuonissa olevia veritulppia, jotka ovat lähellä ihon pintaa (*pinnallinen laskimotromboosi*).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arixtraa

Älä käytä Arixtraa:

- **jos olet allerginen** fondaparinuksinatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
 - **jos sinulla on runsasta verenvuotoa**
 - **jos sinulla on sydämen bakteeritulehdus**
 - **jos sinulla on hyvin vakava munuaisten vajaatoiminta.**
- **Kerro lääkäriillesi**, jos jokin näistä koskee sinua. Tässä tapauksessa **älä** käytä Arixtraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Arixtraa.

- **jos hepariini tai hepariinia muistuttavat lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet komplikaatioita, jotka ovat johtaneet verihiutaleiden määrän vähenemiseen (hepariinin**

aiheuttama trombosytopenia)

- jos sinulla on jokin (hallitsemattoman) verenvuodon (*haemorrhagia*) riskitekijä, kuten:
 - mahahaava
 - verenvuotosairaus
 - äskettäin ilmennyt verenvuoto aivoissa (*kallonsisäinen verenvuoto*)
 - äskettäin tehty leikkaus aivoihin, selkärankaan tai silmiin
 - jos sinulla on vaikea maksasairaus
 - jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta
 - jos olet 75-vuotias tai vanhempi
 - jos painosi on alle 50 kg.
- Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Lapset ja nuoret

Arixtraa ei ole tutkittu lapsilla ja alle 17-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Arixtra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Arixtran tehoon tai päinvastoin.

Raskaus ja imetys

Arixtraa ei tule määrätä raskaana oleville naisille jollei sen käyttö ole selvästi tarpeellista. Imettämistä ei suositella Arixtra-hoidon aikana. Jos olet **raskaana** tai **imetät**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Arixtra sisältää natriumia

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 23 mg natriumia. Sen vuoksi sen ei katsota sisältävän natriumia.

Arixtra-ruisku sisältää lateksia

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksille yliherkille henkilöille.

→ Kerro lääkärillesi, jos olet allerginen lateksille ennen kuin saat Arixtra-hoitoa.

3. Miten Arixtraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa joka päivä suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta pistettynä.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, annosta voidaan pienentää määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa.

Miten Arixtra annetaan

- Arixtra annetaan pistoksena ihon alle alavatsan seudun ihopoimuun. Esitötetyissä ruiskuissa on tarkka annos, jonka tarvitset. 1,5 mg annokselle ja 2,5 mg annokselle on eri ruiskut. ”**Vaihteittaiset käyttöohjeet**” -katso kääntöpuolelta.
- Älä pistä Arixtraa lihakseen.

Kuinka kauan Arixtraa käytetään

Arixtra-hoidon tulee jatkua niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt, sillä Arixtra ehkäisee vakavan sairaustilan syntymistä.

Jos pistät liian paljon Arixtraa

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman nopeasti suurentuneen verenvuotovaaran vuoksi.

Jos unohtat ottaa Arixtraa

- **Ota annos heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.**
- **Jos et tiedä, mitä tehdä,** kysy lääkäriltäsi tai apteekista.

Älä lopeta Arixtran käyttöä ilman neuvoa

Jos lopetat hoidon ennen lääkärin määräämää aikaa, sinulle voi muodostua veritulppa jalan tai keuhkojen laskimoon. **Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin ennen lopettamista.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Tilat, joihin sinun on kiinnitettävä erityistä huomiota

Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia):

Nämä ovat hyvin harvinaisia (enintään yhdellä 10 000) Arixtraa käyttävällä. Merkkejä ovat:

- turvotus, joskus kasvojen tai suun (*angioedeema*) aiheuttaen nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- kollapsi.

➔ **Ota yhteys lääkäriin välittömästi,** jos saat näitä oireita. **Lopeta Arixtran käyttö.**

Yleiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **useammalla kuin yhdellä 100:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- **verenvuoto** (esimerkiksi leikkausalueella, olemassa oleva vatsahaava, nenäverenvuoto, verenvuoto ikenistä)
- **anemia** (veren punasolujen määrän väheneminen)

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 100:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- mustelma tai turvotus (*ödeema*)
- kuvotus tai huono olo (*pahoinvointi tai oksentaminen*)
- rintakipu
- hengästyminen
- ihottuma tai ihon kutina
- nesteen tihkuminen haavasta
- kuume
- verihiutaleiden määrän vähentyminen tai lisääntyminen (verisolut ovat tarpeellisia veren hyttymisessä)
- joidenkin maksan tuottamien yhdisteiden (*entsyymit*) lisääntyminen

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 1000:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- allerginen reaktio (myös kutina, turvotus, ihottuma)
- aivojen tai vatsan sisäinen verenvuoto
- ahdistus tai sekavuus
- päänsärky
- pyörtyminen tai huimaus, alhainen verenpaine
- uneliaisuus tai väsymys
- punastuminen

- yskiminen
- jalkakipu tai vatsakipu
- ripuli tai ummetus
- ruuansulatushäiriö
- haavainfektio
- veren bilirubiinin (maksan tuottama yhdiste) lisääntyminen
- veren kaliumpitoisuuden aleneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Arixtran säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
- Arixtraa ei tarvitse säilyttää jääkaapissa.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen
- jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia liuoksessa.
- jos havaitset, että ruisku on vioittunut.
- jos olet avannut ruiskun etkä käytä sitä saman tien.

Ruiskujen hävittäminen:

Lääkkeitä ja ruiskuja ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arixtra sisältää

- Vaikuttava aine on 1,5 mg fondaparinuuksinatriumia 0,3 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi tasoittamaan pH:ta (ks kohta 2).

Arixtra ei sisällä mitään eläinperäisiä tuotteita.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Arixtra on kirkas ja väritön injektioneste. Se toimitetaan turvajärjestelmällä varustetussa esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa. Turvajärjestelmä auttaa ehkäisemään käytön jälkeisiä tahattomia neulanpistoja. Sitä on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. (Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.)

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 0032 24009864
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 0035 227861279
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 00359 24917582
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 003 618480681
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00420 228880774
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00356 21497982
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 0045 78772887
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0031 207095007
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Germany GmbH
Tel.: 0049 3056796862
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 0047 21984376
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0043 19284015
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00302111768477
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0048 221253376
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharmacare España S.L.
Avenida Diagonal, 512
Planta Interior 1, Oficina 4
08006 Barcelona
Tel: 0034 952010137
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00351 300501243
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen France
Tél.: + 33 (0)1 39177000

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 0040 316301169

aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00385 17776395
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0039 0687502429
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 00357 25030922
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00371 66163124
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00370 5 214 0291
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003861 18888201
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00421 233329930
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 00358 974 790 156
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0046 856642572
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

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

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0049 3056796862
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

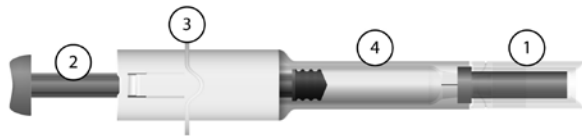
Turvaruiskut

Arixtra ruiskuja on kahdenlaisia. Ruiskut on suunniteltu suojaamaan sinua käytön jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta. Toisessa ruiskussa on **automaattinen** neulansuojajärjestelmä ja toisen tyyppisessä ruiskussa on **käsi­käyttöinen** neulansuojajärjestelmä.

Turvaruiskujen osat ovat:

- ① Neulansuoja
- ② Mäntä
- ③ Sormituki
- ④ Turvaholkki

Kuva 1. Ruisku automaattisella neulansuojajärjestelmällä.

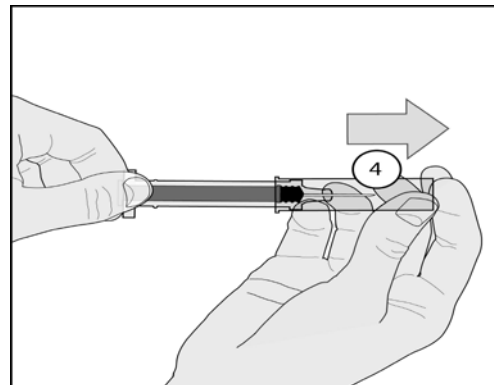


Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä

Kuva 2. Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä



Kuva 3. Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä, turvaholkki neulan suojana **KÄYTÖN JÄLKEEN**



ARIXTRAN VAIHEITTAISET KÄYTTÖOHJEET

Käyttöohjeet

Nämä käyttöohjeet on tarkoitettu kummallekin ruiskutyypille (automaattinen ja käsi­käyttöinen neulansuojajärjestelmä). Silloin kun ruiskua käytetään eri lailla, se kerrotaan selkästi käyttöohjeessa.

1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä ja kuivaa ne pyyhkeeseen.

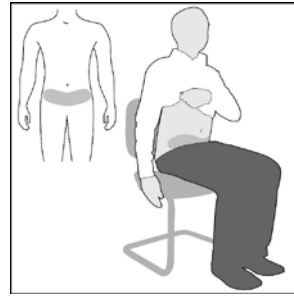
2. Ota ruisku kotelosta ja tarkista:

- ettei lääke ole vanhentunut
- että liuos on kirkas ja väritön ja ettei se sisällä hiukkasia
- ettei ruiskua ole avattu tai ettei se ole vioittunut

3. Istu tai makaa mukavassa asennossa.

Valitse alavatsalta kohta, joka on vähintään 5 cm:n päässä navasta (kuva A).

Pistä aina vuorotellen alavatsan vasemmalle ja oikealle puolelle. Tämä auttaa vähentämään kipua pistosalueella. Jos alavatsan seutuun pistäminen on mahdotonta, kysy neuvoa hoitajalta tai lääkäriltä.



Kuva A

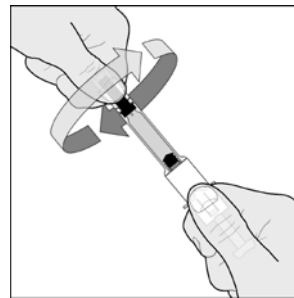
4. Puhdista pistosalue alkoholiin kostutetulla vanutaitoksella.

5. Poista neulansuoja siten, että kierrät sitä ensin (kuva B1) ja vedät sen sitten suoraan ruiskun rungosta poispäin (kuva B2).

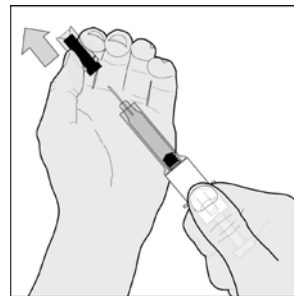
Hävitä neulansuoja.

Tärkeä huomio

- **Älä kosketa neulaa**, äläkä anna sen koskettaa mitään pintaa ennen pistosta.
- Pieni ilmakupla ruiskussa on normaalia. **Älä yritä poistaa tätä ilmakuplaa ennen pistämistä** -osa lääkkeestä voi mennä hukkaan.



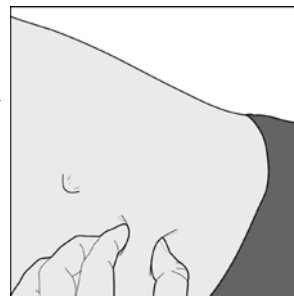
Kuva B1



Kuva B2

6. Nipistä varovasti puhdistettu iho poimulle.

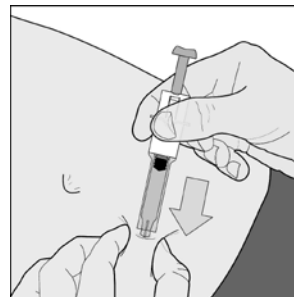
Pidä poimua peukalon ja etusormen välissä koko pistoksen ajan (kuva C).



Kuva C

7. Tartu lujasti sormitukeen.

Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun kohtisuorasti (kuva D).



Kuva D

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos fondaparinuksinatrium

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. **Mitä Arixtra on ja mihin sitä käytetään**
2. **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arixtraa**
3. **Miten Arixtraa käytetään**
4. **Mahdolliset haittavaikutukset**
5. **Arixtran säilyttäminen**
6. **Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

1. Mitä Arixtra on ja mihin sitä käytetään

Arixtra on lääke, joka auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista verisuonissa (antitromboottinen lääkeaine).

Arixtra sisältää synteettistä yhdistettä, fondaparinuksinatriumia. Se estää hyytymistekijä Xa:n ("kymmenen-A") toimintaa veressä ja ehkäisee näin haitallisten hyytymien (*tromboosien*) muodostumista verisuonissa.

Arixtraa käytetään:

- ehkäisemään veritulppien muodostumista jalkojen tai keuhkojen verisuonissa ortopedisten leikkausten, kuten lonkka- tai polvileikkausten jälkeen, tai vatsan alueen leikkauksen jälkeen.
- ehkäisemään veritulppien muodostumista akuutista sairaudesta aiheutuvan rajoitetun liikkumisen aikana ja heti sen jälkeen.
- joidenkin sydänkohtausten ja kovan rasitusrintakivun hoitoon (sydämen verisuonten ahtautumisesta aiheutunut kipu).
- hoitamaan jalkojen verisuonissa olevia veritulppia, jotka ovat lähellä ihon pintaa (*pinnallinen laskimotromboosi*).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arixtraa

Älä käytä Arixtraa:

- **jos olet allerginen** fondaparinuksinatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on runsasta verenvuotoa**
- **jos sinulla on sydämen bakteeritulehdus**
- **jos sinulla on hyvin vakava munuaisten vajaatoiminta**

→ **Kerro lääkäriillesi**, jos jokin näistä koskee sinua. Tässä tapauksessa **älä** käytä Arixtraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Arixtraa.

- jos hepariini tai hepariinia muistuttavat lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet komplikaatioita, jotka ovat johtaneet verihiutaleiden määrän vähenemiseen (hepariinin aiheuttama trombosytopenia)
 - jos sinulla on jokin hallitsemattoman verenvuodon (*haemorrhagia*) riskitekijä, kuten:
 - mahahaava
 - verenvuotosairaus
 - äskettäin ilmennyt verenvuoto aivoissa (*kallonsisäinen verenvuoto*)
 - äskettäin tehty leikkaus aivoihin, selkärankaan tai silmiin
 - jos sinulla on vaikea maksasairaus
 - jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta
 - jos olet 75-vuotias tai vanhempi
 - jos painosi on alle 50 kg.
- Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Lapset ja nuoret

Arixtraa ei ole tutkittu lapsilla ja alle 17-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Arixtra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Arixtran tehoon tai päinvastoin.

Raskaus ja imetys

Arixtraa ei tule määrätä raskaana oleville naisille jollei sen käyttö ole selvästi tarpeellista. Imettämistä ei suositella Arixtra-hoidon aikana. Jos olet **raskaana** tai **imetät**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Arixtra sisältää natriumia

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 23 mg natriumia. Sen vuoksi sen ei katsota sisältävän natriumia.

Arixtra-ruisku voi sisältää lateksia

Ruiskun neulansuoja voi sisältää lateksia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksille yliherkille henkilöille.

→ Kerro lääkärillesi, jos olet allerginen lateksille ennen kuin saat Arixtra-hoitoa.

3. Miten Arixtraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa joka päivä suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta pistettynä.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, annosta voidaan pienentää määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa.

Miten Arixtra annetaan

- Arixtra annetaan pistoksena ihon alle alavatsan seudun ihopoimuun. Esitetyissä ruiskuissa on tarkka annos, jonka tarvitset. 1,5 mg annokselle ja 2,5 mg annokselle on eri ruiskut. ”**Vaihteelliset käyttöohjeet**”- katso **kääntöpuolelta**. Tiettyjen sydänkohtausten hoidossa lääkärisi saattaa antaa sinulle ensimmäisen annoksen suoraan laskimoon (*laskimonsisäisesti*).
- **Älä** pistä Arixtraa lihakseen.

Kuinka kauan Arixtraa käytetään

Arixtra-hoidon tulee jatkua niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt, sillä Arixtra ehkäisee vakavan sairaustilan syntymistä.

Jos pistät liian paljon Arixtraa

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman nopeasti suurentuneen verenvuotovaaran vuoksi.

Jos unohtat ottaa Arixtraa

- **Ota annos heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.**
- **Jos et tiedä, mitä tehdä,** kysy lääkäriltäsi tai apteekista.

Älä lopeta Arixtran käyttöä ilman neuvoa

Jos lopetat hoidon ennen lääkärin määräämää aikaa, sinulle voi muodostua veritulppa jalan tai keuhkojen laskimoon. **Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin ennen lopettamista.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Tilat, joihin sinun on kiinnitettävä erityistä huomiota

Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia):

Nämä ovat hyvin harvinaisia (enintään yhdellä 10 000) Arixtraa käyttävällä. Merkkejä ovat:

- turvotus, joskus kasvojen tai suun (*angioedeema*) aiheuttaen nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- kollapsi.

→ **Ota yhteys lääkäriin välittömästi,** jos saat näitä oireita. **Lopeta Arixtran käyttö.**

Yleiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **useammalla kuin yhdellä 100:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- **verenvuoto** (esimerkiksi leikkausalueella, olemassa oleva vatsahaava, nenäverenvuoto, verenvuoto ikenistä)
- **anemia** (veren punasolujen määrän väheneminen)

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 100:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- mustelma tai turvotus (*ödeema*)
- kuvotus tai huono olo (*pahoinvointi tai oksentaminen*)
- rintakipu
- hengästyminen
- ihottuma tai ihon kutina
- nesteen tihkuminen haavasta
- kuume
- verihiutaleiden määrän vähentyminen tai lisääntyminen (verisolut ovat tarpeellisia veren hyytymisessä)
- joidenkin maksan tuottamien yhdisteiden (*entsyymit*) lisääntyminen

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 1000:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- allerginen reaktio (myös kutina, turvotus, ihottuma)
- aivojen tai vatsan sisäinen verenvuoto
- ahdistus tai sekavuus

- päänsärky
- pyörtyminen tai huimaus, alhainen verenpaine
- uneliaisuus tai väsymys
- punastuminen
- yskiminen
- jalkakipu tai vatsakipu
- ripuli tai ummetus
- ruuansulatushäiriö
- haavainfektio
- veren bilirubiinin (maksan tuottama yhdiste) lisääntyminen
- veren kaliumpitoisuuden aleneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Arixtran säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
- Arixtraa ei tarvitse säilyttää jääkaapissa.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia liuoksessa.
- jos havaitset, että ruisku on vioittunut.
- jos olet avannut ruiskun etkä käytä sitä saman tien.

Ruiskujen hävittäminen:

Lääkkeitä ja ruiskuja ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arixtra sisältää

- Vaikuttava aine on 2,5 mg fondaparinuksinatriumia 0,5 ml:ssa injektioneestettä.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, injektioneesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi tasoittamaan pH:ta (ks kohta 2).

Arixtra ei sisällä mitään eläinperäisiä tuotteita.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Arixtra on kirkas ja väritön injektioneeste. Se toimitetaan turvajärjestelmällä varustetussa esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa. Turvajärjestelmä auttaa ehkäisemään käytön jälkeisiä tahattomia neulanpistoja. Sitä on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. (Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.)

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 0032 24009864
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 0035 227861279
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 00359 24917582
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 003 618480681
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00420 228880774
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00356 21497982
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 0045 78772887
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0031 207095007
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Germany GmbH
Tel.: 00459 3056796862
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 0047 21984376
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0043 19284015
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 0030 2111768477
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0048 221253376
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharmacare España S.L.
Avenida Diagonal, 512
Planta Interior 1, Oficina 4
08006 Barcelona
Tel: 0034 952010137

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00351 300501243
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

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

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00385 17776395
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0039 0687502429
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 00357 25030922
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00371 66163124
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00370 5 214 0291
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 0040 316301169
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003861 18888201
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00421 233329930
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 00358 974 790 156
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0046 856642572
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

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

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0049 3056796862
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

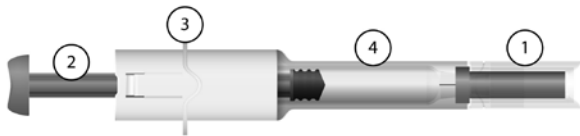
Turvaruiskut

Arixtra-ruiskuja on kahdenlaisia. Ruiskut on suunniteltu suojaamaan sinua käytön jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta. Toisessa ruiskussa on **automaattinen** neulansuojajärjestelmä ja toisen tyyppisessä ruiskussa on **käsi­käyttöinen** neulansuojajärjestelmä.

Turvaruiskujen osat ovat:

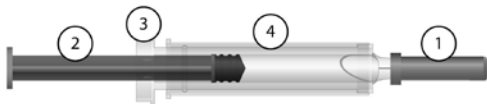
- ① Neulansuoja
- ② Mäntä
- ③ Sormituki
- ④ Turvaholkki

Kuva 1. Ruisku automaattisella neulansuojajärjestelmällä

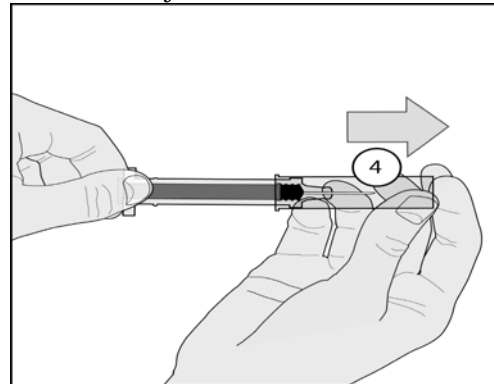


Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä

Kuva 2. Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä



Kuva 3. Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä, turvaholkki neulan suojana **KÄYTÖN JÄLKEEN**



ARIXTRAN VAIHEITTAISET KÄYTTÖOHJEET

Käyttöohjeet

Nämä käyttöohjeet on tarkoitettu kummallekin ruiskutyypille (automaattinen ja käsi­käyttöinen neulansuojajärjestelmä). Silloin kun ruiskua käytetään eri lailla, se kerrotaan selkästi käyttöohjeessa.

1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä ja kuivaa ne pyyhkeeseen.

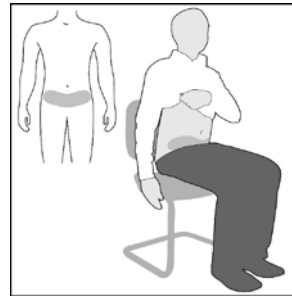
2. Ota ruisku kotelosta ja tarkista:

- ettei lääke ole vanhentunut
- että liuos on kirkas ja väritön ja ettei se sisällä hiukkasia
- ettei ruiskua ole avattu tai ettei se ole vioittunut

3. Istu tai makaa mukavassa asennossa.

Valitse alavatsalta kohta, joka on vähintään 5 cm:n päässä navasta (kuva A).

Pistä aina vuorotellen alavatsan vasemmalle ja oikealle puolelle. Tämä auttaa vähentämään kipua pistämisalueella. Jos alavatsan seutuun pistäminen on mahdotonta, kysy neuvoa hoitajalta tai lääkäriltä.



Kuva A

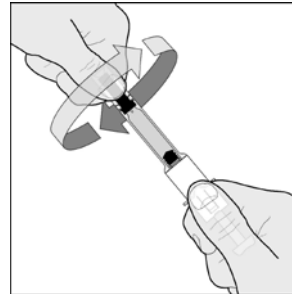
4. Puhdista pistosalue alkoholiin kostutetulla vanutaitoksella.

5. Poista neulansuoja siten, että kierrät sitä ensin (kuva B1) ja vedät sen sitten suoraan ruiskun rungosta pois (kuva B2).

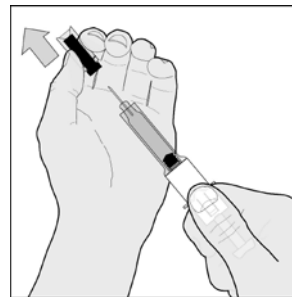
Hävitä neulansuoja.

Tärkeä huomio

- **Älä kosketa neulaa**, äläkä anna sen koskettaa mitään pintaa ennen pistosta.
- Pieni ilmakupla ruiskussa on normaalia. **Älä yritä poistaa tätä ilmakuplaa ennen pistämistä** -osa lääkkeestä voi mennä hukkaan.



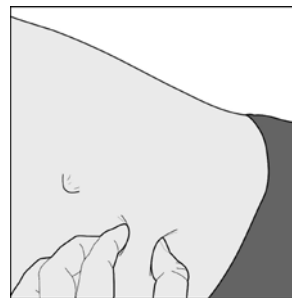
Kuva B1



Kuva B2

6. Nipistä varovasti puhdistettu iho poimulle.

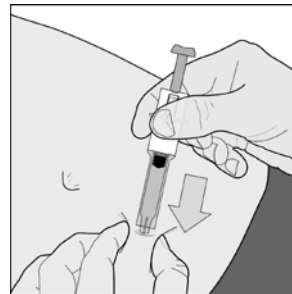
Pidä poimua peukalon ja etusormen välissä koko pistoksen ajan (kuva C).



Kuva C

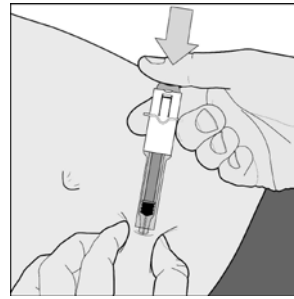
7. Tartu lujasti sormitukeen.

Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun kohtisuorasti (kuva D).



Kuva D

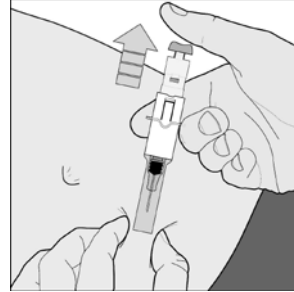
8. Pistä ruiskun KOKO sisältö painamalla mäntä pohjaan saakka. (kuva E).



Kuva E

Automaattinen ruisku

9. Päästä irti männästä ja neula vetäytyy automaattisesti ihosta turvaholkkiin ja lukittuu sitten pysyvästi (kuva F).



Kuva F

Käsikäyttöinen ruisku

9. Pistämisen jälkeen tartu kiinni ruiskun turvaholkista yhdellä kädellä ja toisella kädellä sormituesta ja vedä lujasti taaksepäin. Tämä avaa turvaholkin. Liu'uta holkkia ruiskun runkoa pitkin kunnes se lukittuu neulan päälle.

Tämä näytetään käyttöohjeen alussa kuvassa 3.

Älä heitä käytettyä ruiskua talousjätteisiin. Hävitä käytetty ruisku niin kuin lääkärisi tai apteekki on neuvonut.

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektioneste, liuos
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektioneste, liuos
Arixtra 10 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

- 1. Mitä Arixtra on ja mihin sitä käytetään**
- 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arixtraa**
- 3. Miten Arixtraa käytetään**
- 4. Mahdolliset haittavaikutukset**
- 5. Arixtran säilyttäminen**
- 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

1. Mitä Arixtra on ja mihin sitä käytetään

Arixtra on lääke, joka auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista verisuonissa (antitromboottinen lääkeaine).

Arixtra sisältää synteettistä yhdistettä, fondaparinuuksinatriumia. Se estää hyytymistekijä Xa:n ("kymmenen-A") toimintaa veressä ja ehkäisee näin haitallisten hyytymien (*tromboosien*) muodostumista verisuonissa.

Arixtra on tarkoitettu aikuisten jaloissa (syvä laskimotromboosi) ja/tai keuhkojen verisuonissa (keuhkoembolia) muodostuneiden veritulppien hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arixtraa

Älä käytä Arixtraa:

- **jos olet allerginen** fondaparinuuksinatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
 - **jos sinulla on runsasta verenvuotoa**
 - **jos sinulla on sydämen bakteeritulehdus**
 - **jos sinulla on vakava munuaisten vajaatoiminta**
- **Kerro lääkäriillesi**, jos jokin näistä koskee sinua. Tässä tapauksessa **älä** käytä Arixtraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Arixtraa.

- **jos hepariini tai hepariinia muistuttavat lääkkeet ovat aiemmin aiheuttaneet komplikaatioita, jotka ovat johtaneet verihituleiden määrän vähenemiseen (hepariinin aiheuttama trombosytopenia)**
- **jos sinulla on jokin hallitsemattoman verenvuodon (haemorrhagia) riskitekijä**, kuten:
 - mahahaava

- **verenvuotosairaus**
 - äskettäin ilmennyt **verenvuoto aivoissa** (*kallonsisäinen verenvuoto*)
 - **äskettäin tehty leikkaus** aivoihin, selkärankaan tai silmiin
 - **jos sinulla on vaikea maksasairaus**
 - **jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta**
 - **jos olet 75-vuotias tai vanhempi.**
- **Kerro lääkäriillesi**, jos jokin näistä koskee sinua.

Lapset ja nuoret

Arixtraa ei ole tutkittu lapsilla ja alle 17-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Arixtra

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Arixtran tehoon tai päinvastoin.

Raskaus ja imetys

Arixtraa ei tule määrätä raskaana oleville naisille jollei sen käyttö ole selvästi tarpeellista. Imettämistä ei suositella Arixtra-hoidon aikana. Jos olet **raskaana** tai **imetät**, tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriiltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Arixtra sisältää natriumia

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 23 mg natriumia. Sen vuoksi sen ei katsota sisältävän natriumia.

Arixtra-ruisku sisältää lateksia

Ruiskun neulansuoja sisältää lateksia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksille yliherkille henkilöille.

→ **Kerro lääkäriillesi**, jos olet allerginen lateksille ennen kuin saat Arixtra-hoitoa.

3. Miten Arixtraa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriiltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Painosi	Tavanomainen annos
alle 50 kg	5 mg kerran vuorokaudessa
50 - 100 kg	7,5 mg kerran vuorokaudessa
yli 100 kg	10 mg kerran vuorokaudessa Tätä annosta saatetaan alentaa 7,5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos sinulla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Annos tulee pistää joka päivä suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta.

Miten Arixtra annetaan

- Arixtra annetaan pistoksena ihon alle alavatsan seudun ihopoimuun. Esitäytetyissä ruiskuissa on tarkka annos, jonka tarvitset. 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg annoksille on eri ruiskut. **”Vaihteittaiset käyttöohjeet” - katso kääntöpuolelta.**
- **Älä** pistä Arixtraa lihakseen.

Kuinka kauan Arixtraa käytetään

Arixtra-hoidon tulee jatkua niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt, sillä Arixtra ehkäisee vakavan sairaustilan syntymistä.

Jos pistät liian paljon Arixtraa

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman nopeasti suurentuneen verenvuotovaaran vuoksi.

Jos unohtat ottaa Arixtraa

- **Ota annos heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.**
- **Jos et tiedä, mitä tehdä,** kysy lääkäriltäsi tai apteekista.

Älä lopeta Arixtran käyttöä ilman neuvoa

Jos lopetat hoidon ennen lääkärin määräämää aikaa, voi olla, että veritulppa ei ole ehtinyt parantua kunnolla ja uusi veritulppa voi muodostua jalan tai keuhkojen laskimoon.

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin ennen lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Tilat, joihin sinun on kiinnitettävä erityistä huomiota

Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia):

Nämä ovat hyvin harvinaisia (enintään yhdellä 10 000) Arixtraa käyttävällä. Merkkejä ovat:

- turvotus, joskus kasvojen tai suun (*angioedeema*) aiheuttaen nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- kollapsi.

➔ **Ota yhteys lääkäriin välittömästi, jos saat näitä oireita. Lopeta Arixtran käyttö.**

Yleiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **useammalla kuin yhdellä 100:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- **verenvuoto** (esimerkiksi leikkausalueella, olemassa oleva vatsahaava, nenäverenvuoto, mustelmat)

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 100:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- turvotus (*ödeema*)
- päänsärky
- kipu
- kuvotus tai huono olo (*pahoinvointi tai oksentaminen*)
- veren punasolujen määrän vähentyminen (*anemia*),
- verihiutaleiden määrän vähentyminen (verisolut ovat tarpeellisia verenhiyytymisessä)
- joidenkin maksan tuottamien yhdisteiden (*entsyymien*) lisääntyminen

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 1000:sta** Arixtralla hoidetusta ihmisestä.

- allerginen reaktio (myös kutina, turvotus, ihottuma)
- aivojen, maksan tai vatsan sisäinen verenvuoto
- ihottuma
- huimaus
- kipu ja turvotus pistoskohdassa

- verihiihtaleiden määrän lisääntyminen (verisolut ovat tarpeellisia veren hyytymisessä)
- ei-proteiinityypen (Npn) määrän nouseminen veressä
- mahakipu
- kutina
- ruuansulatushäiriö
- ripuli tai ummetus
- bilirubiinin lisääntyminen (maksan tuottama yhdiste) veressä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Arixtran säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
- Arixtraa ei tarvitse säilyttää jääkaapissa.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia liuoksessa.
- jos havaitset, että ruisku on vioittunut.
- jos olet avannut ruiskun etkä käytä sitä saman tien.

Ruiskujen hävittäminen:

Lääkkeitä ja ruiskuja ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arixtra sisältää

Vaikuttava aine on:

- 5 mg fondaparinuuksinatriumia 0,4 ml:ssa injektionestettä
- 7,5 mg fondaparinuuksinatriumia 0,6 ml:ssa injektionestettä
- 10 mg fondaparinuuksinatriumia 0,8 ml:ssa injektionestettä

Muut aineet ovat natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi tasoittamaan pH:ta (ks kohta 2).

Arixtra ei sisällä mitään eläinperäisiä tuotteita.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Arixtra on kirkas ja väritön tai lievästi kellertävä injektioneste. Se toimitetaan turvajärjestelmällä varustetussa esitäytetyssä kertakäyttöruiskussa. Turvajärjestelmä auttaa ehkäisemään käytön jälkeisiä tahattomia neulanpistoja.

Sitä on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. (Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.)

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 0032 24009864
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 0035 227861279
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 00359 24917582
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 003 618480681
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00420 228880774
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00356 21497982
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 0045 78772887
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0031 207095007
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Germany GmbH
Tel.: 0049 3056796862
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 0047 21984376
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0043 19284015
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 0030 2111768477
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0048 221253376
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharmacare España S.L.
Avenida Diagonal, 512
Planta Interior 1, Oficina 4
08006 Barcelona
Tel: 0034 952010137

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00351 300501243
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

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

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00385 17776395
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: 003531 6308400
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0039 0687502429
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 00357 25030922
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00371 66163124
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00370 5 214 0291
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 0040 316301169
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 003861 18888201
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00421 233329930
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 00358 974 790 156
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0046 856642572
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

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

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0049 3056796862
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

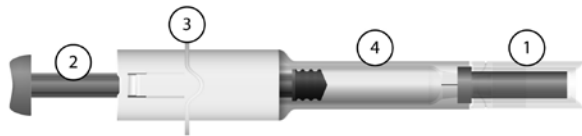
Turvaruiskut

Arixtra-ruiskuja on kahdenlaisia. Ruiskut on suunniteltu suojaamaan sinua käytön jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta. Toisessa ruiskussa on **automaattinen** neulansuojajärjestelmä ja toisen tyyppisessä ruiskussa on **käsi­käyttöinen** neulansuojajärjestelmä.

Turvaruiskujen osat ovat:

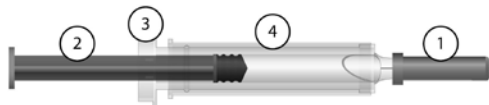
- ① Neulansuoja
- ② Mäntä
- ③ Sormituki
- ④ Turvaholkki

Kuva 1. Ruisku automaattisella neulansuojajärjestelmällä

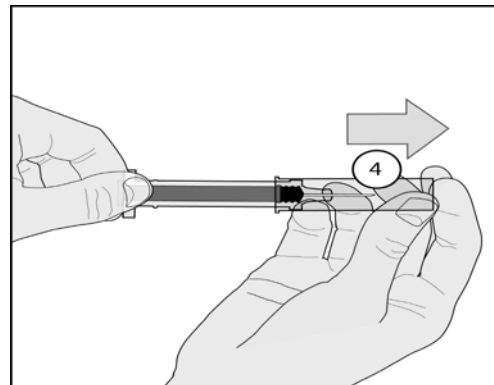


Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä

Kuva 2. Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä



Kuva 3. Ruisku käsi­käyttöisellä neulansuojajärjestelmällä, turvaholkki neulan suojana **KÄYTÖN JÄLKEEN**



ARIXTRAN VAIHEITTAISET KÄYTTÖOHJEET

Käyttöohjeet

Nämä käyttöohjeet on tarkoitettu kummallekin ruiskutyypille (automaattinen ja käsi­käyttöinen neulansuojajärjestelmä). Silloin kun ruiskua käytetään eri lailla, se kerrotaan selkästi käyttöohjeessa.

1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä ja kuivaa ne pyyhkeeseen.

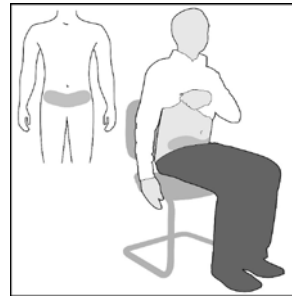
2. Ota ruisku kotelosta ja tarkista:

- ettei lääke ole vanhentunut
- että liuos on kirkas ja väritön tai lievästi kellertävä ja ettei se sisällä hiukkasia
- ettei ruiskua ole avattu tai ettei se ole vioittunut

3. Istu tai makaa mukavassa asennossa.

Valitse alavatsalta kohta, joka on vähintään 5 cm:n päässä navasta (kuva A).

Pistä aina vuorotellen alavatsan vasemmalle ja oikealle puolelle. Tämä auttaa vähentämään kipua pistämisalueella. Jos alavatsan seutuun pistäminen on mahdotonta, kysy neuvoa hoitajalta tai lääkäriltä.



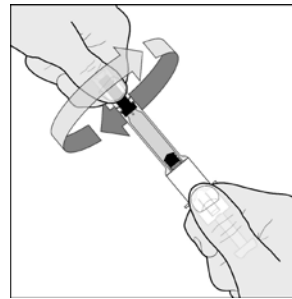
Kuva A

4. Puhdista pistosalue alkoholiin kostutetulla vanutaitoksella.

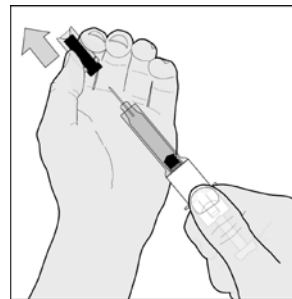
5. Poista neulansuoja siten, että kierrät sitä ensin (kuva B1) ja vedät sen sitten suoraan ruiskun rungosta pois päin (kuva B2). **Hävitä neulansuoja.**

Tärkeä huomio

- **Älä kosketa neulaa**, äläkä anna sen koskettaa mitään pintaa ennen pistosta.
- Pieni ilmakupla ruiskussa on normaalia. **Älä yritä poistaa tätä ilmakuplaa ennen pistämistä** -osa lääkkeestä voi mennä hukkaan.



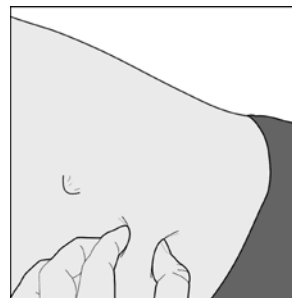
Kuva B1



Kuva B2

6. Nipistä varovasti puhdistettu iho poimulle.

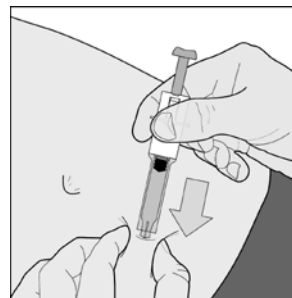
Pidä poimua peukalon ja etusormen välissä koko pistoksen ajan (kuva C).



Kuva C

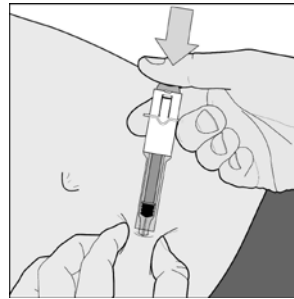
7. Tartu lujasti sormitukeen.

Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun kohtisuorasti (kuva D).



Kuva D

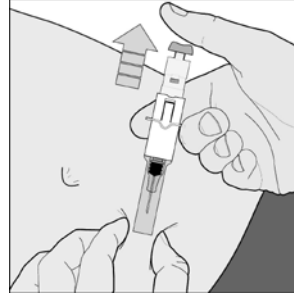
8. Pistä ruiskun KOKO sisältö painamalla mäntä pohjaan saakka. (kuva E).



Kuva E

Automaattinen ruisku

9. Päästä irti männästä ja neula vetäytyy automaattisesti ihosta turvaholkkiin ja lukittuu sitten pysyvästi (kuva F).



Kuva F

Käsikäyttöinen ruisku

9. Pistämisen jälkeen tartu kiinni ruiskun turvaholkista yhdellä kädellä ja toisella kädellä sormituesta ja vedä lujasti taaksepäin. Tämä avaa turvaholkin. Liu'uta holkkia ruiskun runkoa pitkin kunnes se lukittuu neulan päälle.

Tämä näytetään käyttöohjeen alussa kuvassa 3.

Älä heitä käytettyä ruiskua talousjätteisiin. Hävitä käytetty ruisku niin kuin lääkärisi tai apteekki on neuvonut.