

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel (0,3 ml) sisaldab 1,5 mg naatriumfondapariinuksit.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine täiskasvanutel, kellele tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, nagu nt puusaluu murd, suured põlveoperatsioonid või puusaliigese proteesimine.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine täiskasvanutel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon (vt lõik 5.1).

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel kõrge VTE tekkeriskiga täiskasvanutel, kes on immobiliseeritud seoses ägeda haigestumisega nagu südame puudulikkus ja/või äge respiratoorne haigus, ja/või äge infektsioon või põletikuline protsess.

Jalgade pindmiste veenide ägeda sümptomaatilise spontaanse tromboosi ravi täiskasvanutel ilma kaasuva süvaveenide tromboosita. (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid, kellele tehakse ulatuslikke ortopeedilisi või kõhuõõneoperatsioone

Fondapariinuksi soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna postoperatiivselt nahaaluse süstena.

Esimene annus tuleb manustada 6 tundi pärast operatsiooni lõppu, kui hemostaas on taastunud.

Ravi tuleb jätkata kuni venoosse tromboembolismi risk on vähenenud, tavaliselt kuni patsient on haiglast välja kirjutatud, vähemalt 5...9 päeva pärast operatsiooni. Kogemused näitavad, et puusaluummurruga patsientidel jätkub VTE tekkerisk ka pärast 9-ndat operatsioonijärgset päeva. Nendel patsientidel tuleb kaaluda fondapariinuksi prolongeeritud profülaktilise manustamise jätkamist veel lisaks 24 päeva vältel (vt lõik 5.1).

Individaalselt hinnatud kõrge trombemboolia tekkeriskiga mittekirurgilised patsiendid
Fondapariinuksi soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna nahaaluse süstena. Mittekirurgilistel patsientidel on kliiniliselt uuritud ravi kestusega 6...14 päeva (vt lõik 5.1).

Pindmiste veenide tromboosi ravi

Fondapariinuksi soovitatud annus on 2,5 mg üks kord päevas, manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidel, kellele on määratud fondapariinuksi 2,5 mg ravi, peab olema jalgade äge, sümptomaatiline, isoleeritud, spontaanne pindmiste veenide tromboos, mis on vähemalt 5 cm pikk ja leidnud kinnitust ultraheli uuringus või mõnel muul objektiivsel meetodil. Raviga tuleb alustada niipea kui võimalik, pärast diagnoosi püstitamist ning pärast kaasuva süvaveenitromboosi või pindmiste veenide tromboosi välistamist, mis on safeena-femoraalsele ühendusele lähemal kui 3 cm. Kõrge trombembooliliste tüsistuste riskiga patsientidel peab ravi jätkama minimaalselt 30 päeva kuni maksimaalselt 45 päeva jooksul (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Patsientidele tuleb soovitada ravimi iseendale süstimist kui nad on selleks võimelised ja soovivad seda ise teha. Arstid peavad andma isesüstimiseks korrektsed juhised.

- *Operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile minevad patsiendid*
Operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile minevatele pindmiste veenide tromboosiga patsientidele ei tohiks võimalusel 24 tunni jooksul enne operatsiooni fondapariinuksit manustada. Fondapariinuksiga võib jätkata mitte varem kui 6 tundi pärast operatsiooni lõppu, kui hemostaas on taastunud.

Patsientide erigrupid

Patsientidel, kellel tehakse operatsioone, fondapariinuksi esimene süstimine nõuab täpset ajastust patsientidele ≥ 75 aasta, ja/või kehakaaluga < 50 kg ja/või neerupuudulikkusega ning kreatiiniini kliirensiga vahemikus 20...50 ml/min.

Fondapariinuksi esimene annus tuleb manustada mitte varem kui 6 tundi pärast operatsiooni lõppu. Süstida ei tohi enne kui hemostaas on taastunud (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire

- *VTE profülaktika* - Fondapariinuksit ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kreatiiniini kliirens < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Kui patsiendi kreatiiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, tuleks annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.4 ja 5.2). Annuse vähendamine ei ole vajalik kerge neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiiniini kliirens > 50 ml/min).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* – Fondapariinuksit ei tohi manustada patsientidele kreatiiniini kliirensiga < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Annust tuleb vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas patsientidel, kelle kreatiiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik (kreatiiniini kliirens > 50 ml/min). 1,5 mg ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni häire

- *VTE profülaktika* - Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega, sest antud patsientide rühma ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Fondapariinuksi ohutust ja efektiivsust ei ole raske maksapuudulikkusega patsientidel uuritud, seetõttu ei ole fondapariinuksit nendel patsientidel soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed - Fondapariinuksit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Väike kehakaal

- *VTE profülaktika* – Patsiendid kehakaaluga <50 kg on suurema verejooksu riskiga. Fondapariinuksi eliminatsioon väheneb koos kehakaaluga. Fondapariinuksit tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Fondapariinuksi ohutust ja efektiivsust ei ole patsientidel kehakaaluga alla 50 kg uuritud, seetõttu ei ole fondapariinuksit nendel patsientidel soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena, kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalssesse või posterolateraalssesse piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus, mida iseloomustab kreatiniini kliirens < 20 ml/min

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50 000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

- *VTE profülaktika* - Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Kui on vaja, tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpürasoon, tiklopidiin või klopidoogrel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* – Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, keda ravitakse samaaegselt teiste ravimitega, mis suurendavad hemorraagia tekke riski.

Pindmiste veenide tromboosi ravi

Pindmiste veenide tromboos, mis on safeena-femoraalsest ühendusest kaugemal kui 3 cm, peab olema enne ravi algust fondapariinuksiga kinnitatud ja samal ajal peab olema välistatud süvaveenide tromboosi diagnoos kompressioon-ultraheli või muudel objektiivsetel meetoditel. Puuduvad andmed 2,5 mg fondapariinuksi kasutamisest pindmiste veenide tromboosi ravis kaasuva süvaveenide tromboosi või patsientidel pindmiste veenide tromboosiga, mis on safeena-femoraalsele ühendusele lähemal kui 3 cm (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

2,5 mg fondapariinuksi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud järgmistel patsientide gruppidel: skleroteraapia või intravenoosset infusioonisüsteemist komplikatsiooni tagajärjel tekkinud pindmiste veenide tromboos, anamneesis pindmiste veenide tromboos eelneva 3 kuu jooksul, anamneesis venoosne trombembooliline haigus viimase 6 kuu jooksul või aktiivse kasvajaga patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Spinaal/epiduraalanesteesia

Kui fondapariinuksit kasutatakse koos spinaal/epiduraalanesteesia või spinaalpunktuuriga patsientidel, kellel tehakse ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, ei saa välistada epiduraal- või spinaal hematoomide teket, mis võivad viia pikaajalise või püsiva paralüüsini. Nende juhtude risk võib olla suurem epiduraalkateetri kasutamisel postoperatiivses faasis või samaaegsel hemostaasi mõjutavate muude ravimite kasutamisel.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud (vt lõik 5.2). Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

- *VTE profülaktika* - Patsiendid kehakaaluga < 50 kg omavad suuremat riski veritsuste tekkeks. Fondapariinuksi eliminatsioon väheneb koos kehakaaluga. Fondapariinuksit tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* – Puuduvad kliinilised andmed fondapariinuksi kasutamisest pindmiste veenide tromboosi raviks patsientidel kehakaaluga alla 50 kg. Seetõttu ei ole fondapariinuksit soovitatav nendel patsientidel pindmiste veenide tromboosi raviks kasutada (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni häire

- *VTE profülaktika* - Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, on suurem VTE- ja veritsusrisk ning neid tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2, 4.3 ja 5.2). Informatsioon patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30ml/min, on vähene.
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Fondapariinuksit ei tohi manustada patsientidele kreatiniini kliirensiga <20 ml/min (vt lõik 4.3). Annust tuleb vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 5.2). 1,5 mg ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4.).

Raske maksa funktsiooni häire

- *VTE profülaktika* - Fondapariinuksi annuse kohandamine ei ole vajalik. Kuigi fondapariinuksi kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem (vt lõik 4.2).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* – Puuduvad kliinilised andmed fondapariinuks kasutamisest pindmiste veenide tromboosi raviks raske maksapuudulikkusega patsientidel. Seetõttu ei ole fondapariinuksit soovitatav nendel patsientidel pindmiste veenide tromboosi raviks kasutada (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

HIT anamneesis patsientidel peab fondapariinuksit kasutama ettevaatusega. Fondapariinuksi efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT-ga patsientidel pole formaalselt uuritud. Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ning tavaliselt ei oma ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Kuid fondapariinuksiga ravitud patsientide puhul on harva saadud spontaanseid teateid HIT tekke kohta.

Lateksiallergia

Süsteli nõelakaitse sisaldab kuiva naturaalsel latekskummit, mis võib lateksile ülitundlikel isikutel tekitada allergilise reaktsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuks samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid (varfariin), trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuks farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuks annus (10 mg) on suurem kui käesolevatel näidustustel soovitatud annus. Fondapariinuks ei mõjuta ei varfariini INR aktiivsust ega veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

Järelravi teiste antikoagulantidega

Kui järelravis kasutatakse hepariini või MMH, tuleb esimene süst teha üldreeglina üks päev pärast fondapariinuks viimast süsti.

Kui järelravi nõuab vitamiin K antagonistide kasutamist, tuleb ravi fondapariinuksiga jätkata kuni on saavutatud INR vajalik väärtus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fondapariinuks kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fondapariinuks toimest inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei ole mingit toimet fertiilsusele näidanud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedmini teatatud tõsised kõrvaltoimed fondapariinuksiga on veritsustega seotud komplikatsioonid (erinevad kohad, sh harvad intrakraniaalse/intratsebraalse ja retroperitoneaalse verejooksu juhud) ning aneemia. Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksid on hinnatud:

- 3595-l alajäseme suuremahulise ortopeedilise operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327-l reieluukaelamurru operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1407-l kõhuõõneoperatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425-l trombembooliliste tüsistuste tekke riskiga patsiendil, keda raviti kuni 14 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057-l ebastabiilse stenokardia või NSTE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6036-l STE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2517-l venoosse trombemboolia ravi saaval patsiendil, keda raviti fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ja Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Neid kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada näidustuste kirurgilises või meditsiinilises kontekstis. ÄKS-i programmis teatatud kõrvaltoimete profiil vastab ravimi kasutamisel venoosse trombemboolia (VTE) profülaktikas kirjeldatud kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimed on esitatud allpool organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage (≥ 100 kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 100); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			postoperatiivne haavainfektsioon
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	aneemia, postoperatiivne verejooks, uterovaginaalne verejooks*, verikõha, hematuuria, hematoom, igemete veritsus, purpur, nina verejooks, seedetrakti veritsus, hemartroos*, veritsus silmast*, verevalum*	trombotsütopeenia, trombotsüteemia, trombotsüütide häired, hüübimishäired	retroperitoneaalne veritsus*, maksa, koljusisene/ajusisene veritsus*
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			allergiline reaktsioon (sh väga harvad teated angioödeemist, anafülaktoidsest/anafülaktilisest reaktsioonist)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			hüpokaleemia, mittevalgulise lämmastiku (Npn) taseme tõus ¹ *
<i>Närvisüsteemi häired</i>		peavalu	ärevus, segasusseisund, pearinglus, somnolentsus, vertiigo
<i>Vaskulaarsed häired</i>			hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		düspnoe	kõha
<i>Seedetrakti häired</i>		iiveldus, oksendamine	kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		maksa funktsiooni häired, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	bilirubineemia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		erütematoosne lööve, pruritus	

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		tursed, perifeersed tursed, valu, palavik, valu rinnus, eritis haavast	süstekoha reaktsioon, jalavalu, väsimus, naha punetus, minestus, kuumahood, genitaalide turse

⁽¹⁾ Npn tähistab mittevalgulist lämmastikku, nt urea, kusihape, aminohape jne.

* Kõrvaltoimed esinesid suuremate annuste korral 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ja 10 mg/0,8 ml.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuksi kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Fondapariinuksil teadaolev antidoot puudub.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuksi antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (ATIII) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt ATIII-le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist ATIII poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Annuses 2,5 mg, ei mõjuta fondapariinuks tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Siiski on harva saadud spontaanseid teateid aPTT pikenemisest.

Tavaliselt ei reageeri fondapariinuks ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeeniale (HIT) haigete vereseerumiga. Kuid harva on fondapariinuksiga ravitud patsientidel teatatud HIT tekkest.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, kes saavad ravi kuni 9 päeva

Fondapariinuks kliiniline programm loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust VTE juhtude ärahoidmisel, nt proksimaalse ja distaalse süvaveeni tromboos (DVT) ja kopsuemboolism (PE) alajäsemete suurte ortopeediliste operatsioonidega (nagu puusaluurmurd, suur põlveoperatsioon või puusaliigese proteesimine) patsientidel. Kontrollitud II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 8 000 patsiendi (puusaluurmurruga – 1 711, puusaliigese proteesimisega – 5 829, suurte põlveoperatsioonidega – 1 367). 2,5 mg fondapariinuks manustamist üks kord päevas, mida alustati 6...8 tundi pärast operatsiooni võrreldi 40 mg enoksapariini manustamisega üks kord päevas, mida manustati 12 tundi enne operatsiooni, või 30 mg kaks korda päevas, millega alustati 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Nende uuringute liitanalüüsi tulemusena, fondapariinuks manustamisskeem soovitatud annuses versus enoksapariin, näitas olulist VTE esinemissageduse langust (54% [95% CI, 44 %; 63%]) hinnatuna kuni 11 päeva pärast operatsiooni, sõltumata sooritatud operatsiooni tüübist. Enamik tulemusnäitajaid diagnoositi kasutades ennetähtaegset venograafiat ja olid peamiselt distaalsed DVT-d, kuid ka proksimaalsed DVT juhud olid märkimisväärselt vähenenud. Sümptomaatiliste VTE juhtude, k.a kopsuemboolite, esinemises ei olnud ravigruppide vahel märkimisväärselt erinevust.

Uuringutes enoksapariini vastu, annuses 40 mg üks kord päevas, alustatuna 12 tundi enne operatsiooni, täheldati fondapariinoks soovitatud annuses saanud patsientide seas 2,8% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 2,6%ga enoksapariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, keda peale puusaluumurruoperatsiooni järgset ühenädalast profülaktilist ravi ravitakse täiendavalt kuni 24 päeva

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 737 patsienti puusaluumurruoperatsiooni järgselt fondapariinuks 2,5 mg annusega üks kord päevas 7+/-1 päeva. Selle perioodi lõppedes said 656 patsienti randomiseeritult fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas või platseebot veel lisaks 21+/-2 päeval. Fondapariinuks puhul täheldati märkimisväärselt VTE esinemise üldist langust, võrreldes platseeboga [vastavalt 3 patsienti (1,4%) vs 77 patsienti (35%)]. Enamus (70/80) täheldatud VTE juhtumitest olid määratletud venograafiliselt kui asümptomaatilised DVT juhtumid. Fondapariinuks puhul täheldati ka sümptomaatilise VTE esinemisjuhtude märkimisväärselt langust (DVT ja / või PE) [vastavalt 1 (0,3%) vs 9 (2,7%) patsienti] k.a kaks fataalse PE teatist platseebogrupist. Suuri veritsusi, kõik operatsioonihaavast ja mittefataalsed, täheldati 8 patsiendil (2,4%), keda raviti 2,5 mg fondapariinuksiga võrreldes 2 (0,6%) juhuga platseebogrupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon

Kliinilises topeltpimeuuringus randomiseeriti 2927 patsienti saama fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas või daltepariini 5000 RÜ üks kord päevas, koos ühe 2500 RÜ preoperatiivse süsti ja esimese 2500 RÜ postoperatiivse süstiga, 7+2 päeva jooksul. Operatsioonid hõlmasid käärsoole-/pärasoole-, mao-, maksa-, koletsüstektoomia või muid sapiteede operatsioone. 69% patsientidele tehti vähioperatsioon. Uuringus ei osalenud patsiendid, kellele tehti kuseteede (mitte neeru-) või günekoloogiline operatsioon, laparoskoopiline operatsioon või veresoonte operatsioon.

Selles uuringus oli VTE üldine esinemissagedus 4,6% (47/1027) fondapariinuks ja 6,1% (62/1021) daltepariini puhul: riskisuhte vähenemine [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. VTE üldise esinemissageduse erinevus ravigruppide vahel, mis ei olnud statistiliselt oluline, oli peamiselt tingitud asümptomaatilise distaalse DVT vähenemisest. Sümptomaatilise DVT esinemissagedus oli sarnane mõlemas ravigrupis: 6 patsienti (0,4%) fondapariinuks grupis vs 5 patsienti (0,3%) daltepariini grupis. Suures vähioperatsiooni patsientide alamrühmas (69% patsientidest) oli VTE esinemissagedus 4,7% fondapariinuks grupis ja 7,7% daltepariini grupis.

Suurt verejooksu täheldati 3,4% patsientidest fondapariinuksis ja 2,4% daltepariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel patsientidel, kellel on kõrge tromboembolismi tekkerisk seoses piiratud liikuvusega ägeda haigestumise ajal

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 839 patsienti fondapariinuksis 2,5 mg annusega või platseeboga 6...14 päeva. Uringusse olid kaasa arvatud ägeda haigestumisega ≥ 60 aastased mittekirurgilised patsiendid, kellele oli vähemalt neljaks päevaks näidustatud voodirežiim, ja keda hospitaliseeriti seoses südame puudulikkusega NYHA klass III/IV ja/või ägeda respiratoorse haigusega ja/või äge infektsiooniga või põletikulise protsessiga. Fondapariinuksis langetas märkimisväärselt VTE üldesinemist võrreldes platseeboga [vastavalt 18 patsienti (5,6%) vs 34 patsienti (10,5%)]. Enamus juhtumitest olid asümptomaatilised distaalsed DVT juhtumid. Fondapariinuksis langetas märkimisväärselt ka patoanatomiliselt tõestatud fataalseid PE juhtumeid [vastavalt 0 patsienti (0,0%) vs 5 patsienti (1,2%)]. Suuri veritsusi oli täheldatud ühel patsiendil (0,2%) kumbaski grupist.

Pindmiste veenide ägeda sümptomaatilise spontaanse tromboosi ravi ilma kaasuva sülvaveenide tromboosita (DVT)

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (CALISTO) oli kaasatud 3002 patsienti jalgade ägeda sümptomaatilise isoleeritud spontaanse pindmiste veenide tromboosiga, mis oli vähemalt 5 cm pikkune ja kinnitatud kompressioon ultrasonograafial. Neid patsiente, kellel esines kaasuvalt sülvaveenide tromboos või pindmiste veenide tromboos, mis on safeena-femoraalsele ühendusele lähemal kui 3 cm, uuringusse ei kaasatud. Patsiendid lülitati uuringust välja, kui neil esines raske maksapuudulikkus, raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens <30 ml/min), väike kehakaal (<50 kg), olemasolev tuumor, sümptomaatiline PE või hiljutises anamneesis (<6 kuud) DVT/PE või pindmiste veenide tromboos (<90 päeva), või pindmiste veenide tromboos seoses skleroteraapiaga või intravenoosse infusioonisüsteemi komplikatsiooniga, või oli neil kõrgendatud risk verejooksudeks.

Patsiendid randomiseeriti saama kas fondapariinuksit 2,5 mg või platseebot üks kord päevas 45 päeva vältel, lisaks kompressioonsukkade kandmisele, analgeetikumidele ja/või paiksetele MSPVA preparaatidele. Jälgimine kestis kuni 77. päevani. Uuringupopulatsioonist 64% moodustasid naised, keskmise vanusega 58 aastat, 4,4% oli kreatiniini kliirens <50 ml/min.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja, mis koosnes sümptomaatilise kopusembooliast (PE), sümptomaatilise DVT, sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi laienemisest, sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi taastekkest või surmajuhtumitest kuni 47. päevani, langes oluliselt platseebograpi 5,9%-lt 0,9%-ni nendel patsientidel, kes said 2,5 mg fondapariinuksit (suhteline riski langus: 85,2%; 95% CI, 73,7%...91,7% [$p<0,001$]). Iga esmase tulemusnäitaja tromboemboolse komponendi juhtum vähenes samuti fondapariinuksis grupi patsientidel järgmiselt: sümptomaatiline PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p=0,031$)], sümptomaatiline DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); suhteline riski vähenemine 83,4% ($p<0,001$)], sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi laienemine [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); suhteline riski vähenemine 92,2% ($p<0,001$)], sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi taasteke [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); suhteline riski vähenemine 79,2% ($p<0,001$)].

Suremuse määr oli madal ja ravigruppide vahel sarnane - 2 (0,1%) surmajuhtu fondapariinuksis grupis versus 1 (0,1%) surmajuhtum platseebo grupis.

Efektiivsus säilis 77. päevani ja oli püsiv kõikides eelmääratud alagruppides, sh varikoosete veenidega pindmiste veenide tromboosiga patsiendid, kellel lokaliseerus tromboos allpool põlve.

Suuri veritsusi esines ravi ajal ühel (0,1%) fondapariinuksis patsiendil ja ühel (0,1%) platseebo patsiendil. Kliiniliselt olulisi mitte-suuri veritsusi esines viiel (0,3%) fondapariinuksis patsiendil ja kaheksal (0,5%) platseebo patsiendil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast fondapariinuksi 2,5 mg ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon $C_{\max}$ poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse $C_{\max}$ ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksi tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Jaotumine

Fondapariinuksi jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarnvad trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale ATIII, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Biotransformatsioon

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuksi metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuksi kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77% neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis venoosse trombemboolia juhtude (VTE) ärahoidmiseks või jalgade pindmiste veenide tromboosi raviks uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuksi eliminatsiooni aeglustumine. >75-aastastel ortopeedilise operatsiooniga patsientidel plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui <65-aastastel patsientidel.

Neerufunktsiooni häire - Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi.

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Kehakaal - Fondapariinuksi plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9% tõusu 10 kg kohta).

Maksafunktsiooni häire - Pärast fondapariinuksi ühekordse subkutaanse annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidele vähenesid kogu (st seondunud ja seondumata) ravimi C_{max} ja AUC vastavalt 22% ja 39% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Fondapariinuksi madalam plasmakontsentratsioon oli tingitud vähenenud seondumisest ATIII-ga viimase madalama plasmakontsentratsiooni tõttu maksakahjustusega isikutel, mille tagajärjel suurenes fondapariinuksi renaalne kliirens. Seega võib arvata, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata fondapariinuksi kontsentratsioon ei muutu ning seetõttu ei ole farmakokineetika alusel vaja annust muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole fondapariinuksi farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Loomuuringud on reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks ebapiisavad piiratud arvu andmete tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaassilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõi mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud bromobutüül või klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Arixtra on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit. Süsteleid on kahte tüüpi:

- kollase kolvi ja automaatse turvasüsteemiga süstel
- kollase kolvi ja manuaalse turvasüsteemiga süstel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Isesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Arixtra süstelite nõela kaitsev süsteem on loodud turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel (0,5 ml) sisaldab 2,5 mg naatriumfondapariinuksit.

Teadaolevat toimet omav aine: sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine täiskasvanutel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, nagu nt puusaluu murd, suured põlveoperatsioonid või puusaliigese proteesimine.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine täiskasvanutel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon (vt lõik 5.1).

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel kõrge VTE tekkeriskiga täiskasvanutel, kes on immobiliseeritud seoses ägeda haigestumisega nagu südame puudulikkus ja/või äge respiratoorne haigus, ja/või äge infektsioon või põletikuline protsess.

Ebastabiilse stenokardia või ST segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti (UA/NSTEMI) ravi täiskasvanutel, kellele ei ole näidustatud kiire (< 120 min) invasiivne ravi (PCI) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi täiskasvanutel, kes saavad trombolüütikume või kes ei saa esialgu muud reperfusioonravi.

Jalgade pindmiste veenide ägeda sümptomaatilise spontaanse tromboosi ravi ilma kaasuva süvaveenide tromboosita. (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid, kellel tehakse ulatuslikke ortopeedilisi või kõhuõõneoperatsioone

Fondapariinuksi soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna postoperatiivselt nahaaluse süstena.

Esimene annus tuleb manustada 6 tundi pärast operatsiooni lõppu, kui hemostaas on taastunud.

Ravi tuleb jätkata kuni venoosse tromboembolismi risk on vähenenud, tavaliselt kuni patsient on haiglast välja kirjutatud, vähemalt 5...9 päeva pärast operatsiooni. Kogemused näitavad, et puusaluummurruga patsientidel jätkub VTE tekkerisk ka pärast 9-ndat operatsioonijärgset päeva. Nendel patsientidel tuleb kaaluda fondapariinuksid prolongeeritud profülaktilise manustamise jätkamist veel lisaks 24 päeva vältel (vt lõik 5.1).

Individaalselt hinnatud kõrge tromboembolia tekkeriskiga mittekirurgilised patsiendid

Fondapariinuksid soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna nahaaluse süstena.

Mittekirurgilistel patsientidel on kliiniliselt uuritud ravi kestusega 6...14 päeva (vt lõik 5.1).

Ebastabiilse stenokardia/ST segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti (UA/NSTEMI) ravi

Fondapariinuksid soovitatav annus on 2,5 mg üks kord päevas, manustatuna nahaaluse süstena. Ravi tuleb alustada niipea kui võimalik pärast diagnoosimist ja jätkata kuni maksimaalselt 8 päeva või kuni haiglast väljakirjutamiseni, kui see leiab aset varem.

Kui patsiendile tehakse perkutaanne koronaarne protseduur (PCI), tuleb PCI ajal manustada fraktsioneerimata hepariini vastavalt standardpraktikale, võttes arvesse võimalikku verejooksuohu, sealhulgas fondapariinuksid viimase annuse manustamisest kulunud aega (vt lõik 4.4). Subkutaanse fondapariinuksidga ravi taasalustamise aeg pärast hülsi eemaldamist peab põhinema kliinilisel hinnangul. Kesktes UA/NSTEMI kliinilises uuringus ei alustatud fondapariinuksid uuesti manustamist varem kui 2 tundi pärast hülsi eemaldamist.

ST segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Fondapariinuksid soovitatav annus on 2,5 mg üks kord päevas. Fondapariinuksid esimene annus manustatakse intravenoosselt ja järgnevad annused nahaaluse süstena. Ravi tuleb alustada niipea kui võimalik pärast diagnoosimist ja jätkata kuni maksimaalselt 8 päeva või kuni haiglast väljakirjutamiseni, kui see leiab aset varem.

Kui patsiendile tehakse mitte-esmane PCI, tuleb PCI ajal manustada fraktsioneerimata hepariini vastavalt standardpraktikale, võttes arvesse võimalikku verejooksuohu, sealhulgas fondapariinuksid viimase annuse manustamisest kulunud aega (vt lõik 4.4). Subkutaanse fondapariinuksidga ravi taasalustamise aeg pärast hülsi eemaldamist peab põhinema kliinilisel hinnangul. Kesktes STEMI kliinilises uuringus ei alustatud fondapariinuksid uuesti manustamist varem kui 3 tundi pärast hülsi eemaldamist.

- *Patsiendid, kellele tehakse koronaararteri šunteerimine (CABG),*
STEMI või UA/NSTEMI patsientidel, kellele tehakse koronaararteri šunteerimine (CABG), ei tohi fondapariinuksid võimalusel manustada 24 tunni jooksul enne operatsiooni ning ravi võib taasalustada 48 tundi pärast operatsiooni.

Pindmiste veenide tromboosi ravi

Fondapariinuksid soovitatud annus on 2,5 mg üks kord päevas, manustatuna nahaaluse süstena.

Patsientidel, kellele on määratud fondapariinuksid 2,5 mg ravi, peab olema jalgade äge, sümptomaatiline, isoleeritud, spontaanne pindmiste veenide tromboos, mis on vähemalt 5 cm pikk ja leidnud kinnitust ultraheli uuringus või mõnel muul objektiivsel meetodil. Raviga tuleb alustada niipea kui võimalik, pärast diagnoosi püstitamist ning pärast kaasuva süvaveenitromboosi või pindmiste veenide tromboosi välistamist, mis on safeena-femoraalsele ühendusele lähemal kui 3 cm.

Kõrge tromboembooliliste tüsistuste riskiga patsientidel peab ravi jätkama minimaalselt 30 päeva kuni maksimaalselt 45 päeva jooksul (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Patsientidele tuleb soovitada ravimi iseendale süstimist kui nad on selleks võimelised ja soovivad seda ise teha. Arstid peavad andma isesüstamiseks korrektsed juhised.

- *Operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile minevad patsiendid*

Operatsioonile või muule invasiivsele protseduurile minevatele pindmiste veenide tromboosiga patsientidele ei tohiks võimalusel 24 tunni jooksul enne operatsiooni fondapariinuksid manustada. Fondapariinuksidga võib jätkata mitte varem kui 6 tundi pärast operatsiooni lõppu, kui hemostaas on taastunud.

Patsientide erigrupid

Operatsioonijärgne VTE profülaktika

Patsientidel, kellel tehakse operatsioone, fondapariinuksid esimene süstimine nõuab täpset ajastust patsientidele ≥ 75 aasta, ja/või kehakaaluga < 50 kg ja/või neerupuudulikkusega ning kreatiniini kliirensiga vahemikus 20...50 ml/min.

Fondapariinuksid esimene annus tuleb manustada mitte varem kui 6 tundi pärast operatsiooni lõppu. Süstida ei tohi enne kui hemostaas on taastunud (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire

- *VTE profülaktika* - Fondapariinuksid ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Kui patsiendi kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, tuleks annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.4 ja 5.2). Annuse vähendamine ei ole vajalik kerge neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens > 50 ml/min).
- *UA/NSTEMI ja STEMI ravi* – Fondapariinuksid ei tohi kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Patsientidel kreatiniini kliirensiga > 20 ml/min ei ole vaja annust muuta.
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* – Fondapariinuksid ei tohi manustada patsientidele kreatiniini kliirensiga < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Annust tuleb vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik (kreatiniini kliirens > 50 ml/min). 1,5 mg ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4.).

Maksafunktsiooni häire

- *VTE profülaktika ja UA/NSTEMI ja STEMI ravi* - Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksid kasutada ettevaatusega, sest antud patsientide rühma ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Fondapariinuksid ohutust ja efektiivsust ei ole raske maksapuudulikkusega patsientidel uuritud, seetõttu ei ole fondapariinuksid nendel patsientidel soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed - Fondapariinuksid ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Väike kehakaal

- *VTE profülaktika ja UA/NSTEMI ja STEMI ravi* - Patsiendid kehakaaluga < 50 kg on suurema verejooksu riskiga. Fondapariinuksid eliminatsioon väheneb koos kehakaaluga. Fondapariinuksid tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Fondapariinuksid ohutust ja efektiivsust ei ole patsientidel kehakaaluga alla 50 kg uuritud, seetõttu ei ole fondapariinuksid nendel patsientidel soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

- *Nahaalune manustamine*

Fondapariinuksid manustatakse sügava nahaaluse süstena, kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsesse või posterolateraalsesse piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

- *Intravenoosne manustamine (esimene annus ainult STEMI patsientidel)*
Intravenoosne manustamine peab toimuma olemasoleva veenitee kaudu kas otse või väikesemahulist (25 või 50 ml) 0,9% füsioloogilise lahuse kotti kasutades. Et vältida ravimi kadu eeltäidetud süstla kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist õhumulli süstlast. Pärast süstimist tuleb süsteemi füsioloogilise lahusega korralikult loputada, et tagada kogu ravimi manustamine. Kui ravimit manustatakse füsioloogilise lahuse koti kaudu, peab infusioon kestma 1...2 minutit.

Lisajuhised kasutamise, käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus, mida iseloomustab kreatiniini kliirens < 20 ml/min

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuksit ei tohi manustada lihasesisesi.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50 000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

- *VTE profülaktika - Ravimeid*, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi VTE profülaktikaks fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Kui on vaja, tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpürasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.
- *UA/NSTEMI ja STEMI ravi* - Fondapariinuksit tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi verejooksuohu suurendavaid ravimeid (nagu GPIIb/IIIa inhibiitorid või trombolüütikumid).

Pindmiste veenide tromboosi ravi – Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, keda ravitakse samaaegselt teiste ravimitega, mis suurendavad hemorraagia tekke riski.

PCI ja juhtekateetri tromboseerumise risk

STEMI patsientidel, kellele tehakse esmane PCI, ei soovitata fondapariinuksit kasutada enne PCI protseduuri või protseduuri ajal. Sarnaselt ei soovitata fondapariinuksit enne PCI protseduuri või selle ajal kasutada UA/NSTEMI patsientidel, kellel esinevad erakorralist revaskularisatsiooni nõudvad eluohtlikud seisundid. Nendeks on patsiendid refraktaarse või korduva stenokardiaga, millega kaasub kas dünaamiline ST deviatsioon, südamepuudulikkus, eluohtlikud arütmiaid või hemodünaamika ebastabiilsus.

UA/NSTEMI ja STEMI patsientidel, kellele tehakse mitte-esmane PCI, ei soovitata PCI ajal fondapariinuksit kasutada ainsa antikoagulandina juhtekateetri tromboseerumise ohu tõttu (vt lõik 5.1, kliinilised uuringud). Seetõttu tuleks mitte-esmise PCI korral kasutada fraktsioneerimata hepariini täiendavat annust vastavalt standardpraktikale (vt annustamist lõigus 4.2).

Pindmiste veenide tromboosi ravi

Pindmiste veenide tromboos, mis on safeena-femoraalsest ühendusest kaugemal kui 3 cm, peab olema enne ravi algust fondapariinuksiga kinnitatud ja samal ajal peab olema välistatud süvaveenide tromboosi diagnoos kompressioon-ultraheli või muudel objektiivsetel meetoditel. Puuduvad andmed 2,5 mg fondapariinuksiga kasutamisest pindmiste veenide tromboosi ravis kaasuva süvaveenide tromboosi või patsientidel pindmiste veenide tromboosiga, mis on safeena-femoraalsele ühendusele lähemal kui 3 cm (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

2,5 mg fondapariinuksiga ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud järgmistel patsientide gruppidel: skleroteraapia või intravenoossest infusioonisüsteemist komplikatsiooni tagajärjel tekkinud pindmiste veenide tromboos, anamneesis pindmiste veenide tromboos eelneva 3 kuu jooksul, anamneesis venoosne trombembooliline haigus viimase 6 kuu jooksul või aktiivse kasvaja patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Spinaal/epiduraalanesteesia

Kui fondapariinuksit kasutatakse koos spinaal/epiduraalanesteesia või spinaalpunktuuriga patsientidel, kellel tehakse ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, ei saa välistada epiduraal- või spinaal hematoomide teket, mis võivad viia pikaajalise või püsiva paralüüsini. Nende juhtude risk võib olla suurem epiduraalkateetri kasutamisel postoperatiivses faasis või samaaegsel hemostaasi mõjutavate muude ravimite kasutamisel.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksiga eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud (vt lõik 5.2). Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

- *VTE profülaktika ja UA/NSTEMI ja STEMI ravi* - Patsiendid kehakaaluga < 50 kg omavad suuremat riski veritsuste tekkeks. Fondapariinuksiga eliminatsioon väheneb koos kehakaaluga. Fondapariinuksit tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Puuduvad kliinilised andmed fondapariinuksiga kasutamisest pindmiste veenide tromboosi raviks patsientidel kehakaaluga alla 50 kg. Seetõttu ei ole fondapariinuksit soovitatav nendel patsientidel pindmiste veenide tromboosi raviks kasutada (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni häire

Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu.

- *VTE profülaktika* - Patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, on suurem VTE- ja veritsusrisk ning neid tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2, 4.3 ja 5.2). Informatsioon patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30ml/min, on vähene.
- *UA/NSTEMI ja STEMI ravi* - UA/NSTEMI ja STEMI ravis on saadud vähe kliinilisi andmeid fondapariinuksiga 2,5 mg üks kord päevas kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga 20...30 ml/min. Seetõttu peab arst otsustama, kas ravist saadav kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.3).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* - Fondapariinuksit ei tohi manustada patsientidele kreatiniini kliirensiga <20 ml/min (vt lõik 4.3). Annust tuleb vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 5.2). 1,5 mg ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4.).

Raske maksa funktsiooni häire

- *VTE profülaktika ja UA/NSTEMI ja STEMI ravi* - Fondapariinuks annuse kohandamine ei ole vajalik. Kuigi fondapariinuks kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem (vt lõik 4.2).
- *Pindmiste veenide tromboosi ravi* – Puuduvad kliinilised andmed fondapariinuks kasutamisest pindmiste veenide tromboosi raviks raske maksapuudulikkusega patsientidel. Seetõttu ei ole fondapariinuksit soovitatav nendel patsientidel pindmiste veenide tromboosi raviks kasutada (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

HIT anamneesiga patsientidel peab fondapariinuksit kasutama ettevaatusega. Fondapariinuks efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT-ga patsientidel pole formaalselt uuritud. Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ning ei oma tavaliselt ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Kuid fondapariinuksiga ravitud patsientide puhul on harva saadud spontaanseid teateid HIT tekke kohta.

Lateksiallergia

Süsteli nõelakaitse võib sisaldada kuiva naturaalsel latekskummit, mis võib lateksile ülitundlikel isikutel tekitada allergilise reaktsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuks samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid (varfariin), trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuks farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuks annus (10 mg) on suurem kui käesolevatel näidustustel soovitatud annus. Fondapariinuks ei mõjuta ei varfariini INR aktiivsust ega veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

Järeldravi teiste antikoagulantidega

Kui järeldravis kasutatakse hepariini või MMH, tuleb esimene süst teha üldreeglina üks päev pärast fondapariinuks viimast süsti.

Kui järeldravi nõuab vitamiin K antagonistide kasutamist, tuleb ravi fondapariinuksiga jätkata kuni on saavutatud INR vajalik väärtus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fondapariinuks kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fondapariinuks toimest inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei ole mingit toimet fertiilsusele näidanud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedmini teatatud tõsised kõrvaltoimed fondapariinuksiga on veritsustega seotud komplikatsioonid (erinevad kohad, sh harvad intrakraniaalse/intratsebraalse ja retroperitoneaalse verejooksu juhud) ning aneemia. Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksid ohutust on hinnatud:

- 3595-l alajäseme suuremahulise ortopeedilise operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327-l reieluukaelamurru operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1407-l kõhuõõneoperatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425-l trombembooliliste tüsistuste tekke riskiga patsiendil, keda raviti kuni 14 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057-l ebastabiilse stenokardia või NSTE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6036-l STE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2517-l venoosse trombemboolia ravi saaval patsiendil, keda raviti fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ja Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Neid kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada näidustuste kirurgilises või meditsiinilises kontekstis. ÄKS-i programmis teatatud kõrvaltoimete profiil vastab ravimi kasutamisel venoosse trombemboolia (VTE) profülaktikas kirjeldatud kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimed on esitatud allpool organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage (≥ 100 kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 100); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
Infektsioonid ja infestatsioonid			postoperatiivne haavainfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, postoperatiivne verejooks, uterovaginaalne verejooks*, verikõha, hematuuria, hematoom, igemete veritsus, purpur, nina verejooks, seedetrakti veritsus, hemartroos*, veritsus silmast*, verevalum*	trombotsütopeenia, trombotsüteemia, trombotsüütide häired, hüübimishäired	retroperitoneaalne veritsus*, maksa, koljusisene/ajusisene veritsus*
Immuunsüsteemi häired			allergiline reaktsioon (sh väga harvad teated angioödeemist, anafülaktoidsest/anafü- laktilisest reaktsioonist)
Ainevahetus- ja toitumishäired			hüpokaleemia, mittevalgulise lämmastiku (Npn) taseme tõus ¹ *
Närvisüsteemi häired		peavalu	ärevus, segasus seisund, pearinglus, somnolentsus, vertiigo

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Vaskulaarsed häired			hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe	köha
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine	kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired		maksa funktsiooni häired, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	bilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		erütematoosne lööve, pruritus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		tursed, perifeersed tursed, valu, palavik, valu rinnus, eritis haavast	süstekoha reaktsioon, ja la valu, väsimus, naha punetus, minestus, kuumahood, genitaalide turse

⁽¹⁾ Npn tähistab mittevalgulist lämmastikku, nt urea, kusihape, aminohape jne.

* Kõrvaltoimed esinesid suuremate annuste korral 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ja 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Verejooks oli UA/NSTEMI ja STEMI patsientidel sageli kirjeldatud kõrvaltoime. III faasi UA/NSTEMI uuringus oli suure verejooksu esinemissagedus 2,1% (fondapariinuks) vs. 4,1% (enoksapariin) kuni 9. päevani (kaasa arvatud) ning III faasi STEMI uuringus oli modifitseeritud TIMI kriteeriumide järgi raske hemorraagia esinemissagedus 1,1% (fondapariinuks) vs. 1,4% (kontroll [fraksioneerimata hepariin/platseebo] kuni 9. päevani (kaasa arvatud).

III faasi UA/NSTEMI uuringus olid peale verejooksu kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (mida kirjeldati vähemalt 1% fondapariinuksit saanud patsientidest) peavalu, rindkerevalu ja kodade virvendus.

III faasi uuringus STEMI patsientidel olid peale verejooksu kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (mida kirjeldati vähemalt 1% fondapariinuksit saanud patsientidest) kodade virvendus, palavik, rindkerevalu, peavalu, ventrikulaarne tahhükardia, oksendamine ja hüpotensioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuks kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Fondapariinuksil teadaolev antidoot puudub.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained.

ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (ATIII) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt ATIII-le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist ATIII poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Annuses 2,5 mg, ei mõjuta fondapariinuks tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Siiski on harva saadud spontaanseid teateid aPTT pikenemisest.

Tavaliselt ei reageeri fondapariinuks ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeenias (HIT) haigete vereseerumiga. Kuid harva on fondapariinuksiga ravitud patsientidel teatatud HIT tekkest.

Kliinilised uuringud

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, kes saavad ravi kuni 9 päeva

Fondapariinuks kliiniline programm loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust VTE juhtude ärahoidmisel, nt proksimaalse ja distaalse süvaveeni tromboos (DVT) ja kopsuemboolism (PE) alajäsemete suurte ortopeediliste operatsioonidega (nagu puusaluumurd, suur põlveoperatsioon või puusaliigese proteesimine) patsientidel. Kontrollitud II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 8 000 patsiendi (puusaluumurruga – 1 711, puusaliigese proteesimisega – 5 829, suurte põlveoperatsioonidega – 1 367). 2,5 mg fondapariinuks manustamist üks kord päevas, mida alustati 6...8 tundi pärast operatsiooni võrreldi 40 mg enoksapariini manustamisega üks kord päevas, mida manustati 12 tundi enne operatsiooni, või 30 mg kaks korda päevas, millega alustati 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Nende uuringute liitanalüüsi tulemusena, fondapariinuks manustamisskeem soovitatud annuses versus enoksapariin, näitas olulist VTE esinemissageduse langust (54% [95% CI, 44 %; 63%]) hinnatuna kuni 11 päeva pärast operatsiooni, sõltumata sooritatud operatsiooni tüübist. Enamik tulemusnäitajaid diagnoositi kasutades ennetähtaegset venograafiat ja olid peamiselt distaalsed DVT-d, kuid ka proksimaalsed DVT juhud olid märkimisväärselt vähenenud. Sümptomaatiliste VTE juhtude, k.a kopsuemboolite, esinemises ei olnud ravigruppide vahel märkimisväärselt erinevust.

Uuringutes enoksapariini vastu, annuses 40 mg üks kord päevas, alustatuna 12 tundi enne operatsiooni, täheldati fondapariinoksit soovitatud annuses saanud patsientide seas 2,8% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 2,6%ga enoksapariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, keda peale puusaluumurruoperatsiooni järgset ühenädalast profülaktilist ravi ravitakse täiendavalt kuni 24 päeva

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 737 patsienti puusaluumurruoperatsiooni järgselt fondapariinuks 2,5 mg annusega üks kord päevas 7+/-1 päeva. Selle perioodi lõppedes said 656 patsienti randomiseeritult fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas või platseebot veel lisaks 21+/-2 päeval. Fondapariinuks puhul täheldati märkimisväärselt VTE esinemise üldist langust, võrreldes platseeboga [vastavalt 3 patsienti (1,4%) vs 77 patsienti (35%)]. Enamus (70/80) täheldatud VTE

juhtumitest olid määratletud venograafiliselt kui asümptomaatilised DVT juhtumid. Fondapariinuksid puhul täheldati ka sümptomaatilise VTE esinemisjuhtude märkimisväärselt langust (DVT ja / või PE) [vastavalt 1 (0,3%) vs 9 (2,7%) patsienti] k.a kaks fataalse PE teatist platseebogrupist. Suuri veritsusi, kõik operatsioonihaavast ja mittefataalsed, täheldati 8 patsiendil (2,4%), keda raviti 2,5 mg fondapariinuksiga võrreldes 2 (0,6%) juhuga platseebogrupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon

Kliinilises topeltpimeuuringus randomiseeriti 2927 patsienti saama fondapariinuksid 2,5 mg üks kord päevas või daltepariini 5000 RÜ üks kord päevas, koos ühe 2500 RÜ preoperatiivse süsti ja esimese 2500 RÜ postoperatiivse süstiga, 7+2 päeva jooksul. Operatsioonid hõlmasid käärsoole-/pärasoole-, mao-, maksa-, koletsüstektomia või muid sapiteede operatsioone. 69% patsientidele tehti vähioperatsioon. Uuringus ei osalenud patsiendid, kellele tehti kusetee (mitte neeru-) või günekoloogiline operatsioon, laparoskoopiline operatsioon või veresoonte operatsioon.

Selles uuringus oli VTE üldine esinemissagedus 4,6% (47/1027) fondapariinuksid ja 6,1% (62/1021) daltepariini puhul: riskisuhte vähenemine [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. VTE üldise esinemissageduse erinevus ravigruppide vahel, mis ei olnud statistiliselt oluline, oli peamiselt tingitud asümptomaatilise distaalse DVT vähenemisest. Sümptomaatilise DVT esinemissagedus oli sarnane mõlemas ravigrupis: 6 patsienti (0,4%) fondapariinuksid grupis vs 5 patsienti (0,3%) daltepariini grupis. Suures vähioperatsiooni patsientide alamrühmas (69% patsientidest) oli VTE esinemissagedus 4,7% fondapariinuksid grupis ja 7,7% daltepariini grupis.

Suurt verejooksu täheldati 3,4% patsientidest fondapariinuksid grupis ja 2,4% daltepariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel patsientidel, kellel on kõrge trombemboolismi tekkerisk seoses piiratud liikuvusega ägeda haigestumise ajal

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 839 patsienti fondapariinuksid 2,5 mg annusega või platseeboga 6...14 päeva. Uringusse olid kaasa arvatud ägeda haigestumisega ≥ 60 aastased mittekirurgilised patsiendid, kellele oli vähemalt neljaks päevaks näidustatud voodirežiim, ja keda hospitaliseeriti seoses südame puudulikkusega NYHA klass III/IV ja/või ägeda respiratoorse haigusega ja/või äge infektsiooniga või põletikulise protsessiga. Fondapariinuksid langetas märkimisväärselt VTE üldesinemist võrreldes platseeboga [vastavalt 18 patsienti (5,6%) vs 34 patsienti (10,5%)]. Enamus juhtumitest olid asümptomaatilised distaalsed DVT juhtumid. Fondapariinuksid langetas märkimisväärselt ka patoanatomiliselt tõestatud fataalseid PE juhtumeid [vastavalt 0 patsienti (0,0%) vs 5 patsienti (1,2%)]. Suuri veritsusi oli täheldatud ühel patsiendil (0,2%) kumbaski gruppist.

Ebastabiilse stenokardia või ST segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti (UA/NSTEMI) ravi

OASIS 5 oli topeltpime, randomiseeritud samaväärsuse uuring, kus võrreldi fondapariinuksid 2,5 mg nahaalusi üks kord päevas ja enoksapariini 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas manustamist ligikaudu 20000 UA/NSTEMI patsiendil. Kõik patsiendid said UA/NSTEMI standardravi, 34%-le patsientidest tehti PCI ja 9%-le CABG. Keskmine ravi kestus oli 5,5 päeva fondapariinuksid rühmas ja 5,2 päeva enoksapariini rühmas. Kui tehti PCI, said patsiendid täiendava ravina kas intravenooset fondapariinuksid (fondapariinuksid patsiendid) või kehakaalu järgi kohandatud intravenooset fraktsioneerimata hepariini (enoksapariini patsiendid), sõltuvalt viimase nahaaluse annuse manustamise ajast ja GP IIb/IIIa inhibiitori planeeritud kasutamisest. Patsientide keskmine vanus oli 67 aastat ning ligikaudu 60% olid vähemalt 65-aastased. Umbes 40% ja 17% patsientidest oli vastavalt kerge (kreatiniini kliirens ≥ 50 ...<80 ml/min) või mõõdukas (kreatiniini kliirens ≥ 30 ...<50 ml/min) neerukahjustus.

Esmase tulemusnäitaja oli surma, müokardiinfarkti (MI) ja refraktaarse isheemia (RI) kombineeritud näitaja 9 päeva jooksul pärast randomiseerimist. 9. päevaks tekkis tüsistus 5,8% fondapariinuksid rühma patsientidest ja 5,7% enoksapariiniga ravitud patsientidest (riskimäär 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, ühepoolne samaväärsuse p-väärtus = 0,003).

30. päevaks oli üldise suremuse esinemissagedus oluliselt vähenenud 3,5%-lt enoksapariini rühmas 2,9%-ni fondapariinuks rühmas (riskimäär 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Toime MI ja RI esinemissagedusele ei olnud statistiliselt erinev fondapariinuks ja enoksapariini ravirühmades.

9. päeval oli suure verejooksu esinemissagedus fondapariinuks ja enoksapariini kasutamisel vastavalt 2,1% ja 4,1% (riskimäär 0,52, 95% CI, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Efektiivsuse tulemused ja suure verejooksu esinemine olid ühtivad eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmades, nagu eakad, neerukahjustusega patsiendid, samaaegselt kasutatavate trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite tüüp (aspiriin, tienopüridiinid või GP IIb/IIIa inhibiitorid).

Fondapariinuks või enoksapariiniga ravitud patsientide alamrühmas, kellele tehti PCI, tekkis surm/MI/RI 9 päeva jooksul pärast randomiseerimist vastavalt 8,8% ja 8,2% patsientidest (riskimäär 1,08, 95% CI, 0,92;1,27). Selles alamrühmas oli 9. päeval suure verejooksu esinemissagedus fondapariinuks ja enoksapariini kasutamisel vastavalt 2,2% ja 5,0% (riskimäär 0,43, 95% CI, 0,33;0,57). Patsientidel, kellele tehti PCI, oli juhtekateetri trombi esinemissagedus fondapariinuks ja enoksapariini kasutamisel vastavalt 0,1 % ja 0,3 %.

Ebastabiilse stenokardia (UA) või ST-segmeni elevatsioonita müokardinfarkti (NSTEMI) ravi patsientidel, kellel järgnev PCI teostati koos fraktsioneerimata hepariiniga

Uuringus (OASIS 8/FUTURA), kus osales 3235 UA/NSTEMI kõrge riskiga patsienti, kellele oli määratud angiograafia ning kes said avatud mudeliga fondapariinuksit, randomiseeriti 2026 PCI näidustusega patsienti saamaühte kahest täiendava fraktsioneerimata hepariini topeltplimedit annuserežiimist. Kõik uuringusse kaasatud patsiendid said subkutaanselt 2,5 mg fondapariinuksit 1 kord päevas kuni 8 päeva või kuni haiglast lahkumiseni. Randomiseeritud patsiendid said vahetult enne PCI algust kas fraktsioneerimata hepariini „madala annuse“ (50 Ü/kg olenemata plaanitud GPIIb/IIIa kasutamisest, arvestamata aktiveeritud hüübimisaega) või fraktsioneerimata hepariini „standardannuse“ (GPIIb/IIIa ei kasutatud: 85 Ü/kg; arvestati aktiveeritud hüübimisaega; plaaniline GPIIb/IIIa kasutamine: 60 Ü/kg, arvestati aktiveeritud hüübimisaega).

Fondapariinuksiga ravi algusnäitajad ja kestus olid võrreldavad mõlemas fraktsioneerimata hepariini grupis. „Fraktsioneerimata hepariini standardsele annusele“ või „fraktsioneerimata hepariini madalale annusele“ randomiseeritud isikutel oli fraktsioneerimata hepariini keskmine annus vastavalt 85 U/kg ja 50 U/kg.

Esmane tulemusnäitaja koosnes nii peri-PCI aegsest (määratud kui aeg randomiseerimisest kuni 48 tundi pärast PCI-d) suurest või väiksest verejooksust kui ka vaskulaarse sisenemiskoha suurest komplikatsioonist.

Tulemusnäitajad	Esinemissagedus		Šansisuhe ¹ (95%CI)	p- väärtus
	Madal annus UFH N = 1024	Standardannus UFH N = 1002		
Esmased				
Peri-PCI suur või väike verejooks, või vaskulaarse sisenemiskoha suur komplikatsioon	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Teisesed				
Peri-PCI suur verejooks	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Peri-PCI väike verejooks	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Vaskulaarse sisenemiskoha suur komplikatsioon	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Peri-PCI suur verejooks või surm, MI või TVR 30ndal päeval	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Surm, MI või TVR 30ndal päeval	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

¹: Šansisuhe: Madal annus/Standardannus

Juhtekateetri trombi esinemissagedus oli patsientidel, kes PCI ajal randomiseeriti fraktsioneerimata hepariini „standardannuse“ ja „madala annuse“ gruppi vastavalt 0,1% (1/1002) ja 0,5% (5/2014). Neljal (0,3%) mitte-randomiseeritud patsiendil tekkis koronaarangiograafia ajal diagnostilise kateetri tromb. Kaheteistkümnel (0,37%) uuringusse kaasatud patsiendil tekkis tromb arteriaalses torus, neist 7 teatati angiograafia ajal ja 5 PCI ajal.

ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

OASIS 6 oli topeltpime, randomiseeritud uuring, mis hindas fondapariinuks (2,5 mg üks kord päevas) ohutust ja efektiivsust võrreldes tavaraviga (platseebo (47%) või fraktsioneerimata hepariiniga (53%)) ligikaudu 12000 STEMI patsiendil. Kõik patsiendid said STEMI standardravi, sealhulgas esmane PCI (31%), trombolüütikumid (45%) või reperfusiooni puudumine (24%). Trombolüütikumiga ravitud patsientidest 84% said mitte-fibriin spetsiifilist ravimit (peamiselt streptokinaasi). Keskmine ravi kestus fondapariinuks rühmas oli 6,2 päeva. Patsientide keskmine vanus oli 61 aastat ning ligikaudu 40% olid vähemalt 65-aastased. Umbes 40% ja 14% patsientidest oli vastavalt kerge (kreatiniini kliirens $\geq 50 < 80$ ml/min) või mõõdukas (kreatiniini kliirens $\geq 30 < 50$ ml/min) neerukahjustus.

Esmane tulemusnäitaja oli surma ja korduva MI (re-MI) kombineeritud näitaja 30 päeva jooksul pärast randomiseerimist. Surma/re-MI esinemissagedus oli 30. päeval oluliselt vähenenud 11,1%-lt kontrollrühmas 9,7%-ni fondapariinuks rühmas (riskimäär 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). Eelnevalt kindlaksmääratud rühmas, kus võrreldi fondapariinuksit platseeboga (st patsientidel, kes said mitte-fibriin spetsiifilisi trombolüütikume (77,3%), ei saanud reperfusiooni (22%), said fibriin-spetsiifilisi trombolüütikume (0,3%), tehti esmane PCI (0,4%)), oli surma/re-MI esinemissagedus 30. päeval oluliselt vähenenud 14,0%-lt platseebo puhul 11,3%-ni (riskimäär 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). Eelnevalt kindlaksmääratud grupis, kus fondapariinuksit võrreldi fraktsioneerimata hepariiniga (patsiendid, kellele tehti esmane PCI (58,5%), kes said fibriin-spetsiifilisi trombolüütikume (13%), mitte-fibriin-spetsiifilisi trombolüütikume (2,6%) ja kellele ei tehtud reperfusiooni (25,9%)), ei olnud fondapariinuks ja fraktsioneerimata hepariini toime surma/re-MI esinemissagedusele 30. päeval statistiliselt erinev: vastavalt 8,3% vs 8,7% (riskimäär 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Ent selles alamrühmas patsientidel, kes said trombolüüsi või ei saanud reperfusiooni (st patsiendid, kellele ei tehtud esmast PCI), vähenes surma/re-MI esinemissagedus 30. päeval oluliselt 14,3%-lt fraktsioneerimata hepariini puhul 11,5%-ni fondapariinuks rühmas (riskimäär 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Üldise suremuse esinemissagedus 30. päeval vähenes samuti oluliselt 8,9%-lt kontrollrühmas 7,8%-ni fondapariinuks grupis (riskimäär 0,87, 95% CI, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Suremuse erinevus oli statistiliselt oluline rühmas 1 (võrdlus platseeboga), kuid mitte rühmas 2 (võrdlus fraktsioneerimata hepariiniga). Fondapariinuks rühmas täheldatud suremuse vähenemine püsis kuni järelkontrolli lõpuni 180. päeval.

Patsientidel, kellele tehti revaskularisatsioon trombolüütikumiga, vähendas fondapariinuks oluliselt surma/re-MI esinemissagedust 30. päeval 13,6%-lt kontrollrühmas 10,9%-ni (riskimäär 0,79, 95%CI, 0,68;0,93, $p = 0,003$). Patsientide seas, kellele esialgu reperfusiooni ei tehtud, vähenes surma/re-MI esinemissagedus 30. päeval oluliselt 15%-lt kontrollrühmas 12,1%-ni fondapariinuks rühmas (riskimäär 0,79, 95% CI, 0,65;0,97, $p = 0,023$). Patsientidel, kellele tehti esmane PCI, ei olnud surma/re-MI esinemissagedus statistiliselt erinev kahe rühma vahel [6,0% fondapariinuks rühmas vs 4,8% kontrollrühmas; riskimäär 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66].

9. päevaks esines raske hemorraagia 1,1% fondapariinuksiga ravitud patsientidest ja 1,4% kontrollrühma patsientidest. Trombolüütikumi saanud patsientide seas tekkis raske hemorraagia 1,3% fondapariinuks patsientidest ja 2,0% kontrollisikutest. Patsientidel, kellele esialgu reperfusiooni ei tehtud, oli raske hemorraagia esinemissagedus 1,2% fondapariinuks vs 1,5% kontrollrühmas. Patsientidel, kellele tehti esmane PCI, oli raske hemorraagia esinemissagedus 1,0% fondapariinuks rühmas ja 0,4% kontrollrühmas.

Patsientidel, kellele tehti PCI, oli juhtekateetri trombi esinemissagedus fondapariinuks vs kontrollgrupi isikud vastavalt 1,2 % vs 0 %.

Efektiivsuse tulemused ja raske hemorraagia esinemine olid ühtivad eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmades, nagu eakad, neerukahjustusega patsiendid, samaaegselt kasutatavate antiagregantide tüüp (aspiriin, tienopüridiinid).

Pindmiste veenide ägeda sümptomaatilise spontaanse tromboosi ravi ilma kaasuva süvaveenide tromboosita (DVT)

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (CALISTO) oli kaasatud 3002 patsienti jalgade ägeda sümptomaatilise isoleeritud spontaanse pindmiste veenide tromboosiga, mis oli vähemalt 5 cm pikkune ja kinnitatud kompressioon ultrasonograafial. Neid patsiente, kellel esines kaasvalt süvaveenide tromboos või pindmiste veenide tromboos, mis on safeena-femoraalsele ühendusele lähemal kui 3 cm, uuringusse ei kaasatud. Patsiendid lülitati uuringust välja, kui neil esines raske maksapuudulikkus, raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens <30ml/min), väike kehakaal (<50kg), olemasolev tuumor, sümptomaatiline PE või hiljutises anamneesis (<6 kuud) DVT/PE või pindmiste veenide tromboos (<90 päeva), või pindmiste veenide tromboos seoses skleroteraapiaga või intravenosse infusioonisüsteemi komplikatsiooniga, või oli neil kõrgendatud risk verejooksudeks.

Patsiendid randomiseeriti saama kas fondapariinuksit 2,5 mg või platseebot üks kord päevas 45 päeva vältel, lisaks kompressioonsukkade kandmisele, analgeetikumidele ja/või paiksetele MSPVA preparaatidele. Jälgimine kestis kuni 77. päevani. Uuringupopulatsioonist 64% moodustasid naised, keskmise vanusega 58 aastat, 4,4% oli kreatiniini kliirens <50ml/min.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja, mis koosnes sümptomaatilise kopsuembooliast (PE), sümptomaatilise DVT, sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi laienemisest, sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi taastekkest või surmajuhtumitest kuni 47. päevani, langes oluliselt platseebogrupi 5,9%-lt 0,9%-ni nendel patsientidel, kes said 2,5 mg fondapariinuksit (suhteline riski langus: 85,2%; 95% CI, 73,7%...91,7% [$p<0,001$]). Iga esmase tulemusnäitaja trombemboolse komponendi juhtum vähenes samuti fondapariinuksi grupi patsientidel järgmiselt: sümptomaatiline PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p=0,031$)], sümptomaatiline DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); suhteline riski vähenemine 83,4% ($p<0,001$)], sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi laienemine [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); suhteline riski vähenemine 92,2% ($p<0,001$)], sümptomaatilise pindmiste veenide tromboosi taasteke [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); suhteline riski vähenemine 79,2% ($p<0,001$)].

Suremuse määr oli madal ja ravigruppide vahel sarnane - 2 (0,1%) surmajuhtu fondapariinuksi grupis versus 1 (0,1%) surmajuhtum platseebo grupis.

Efektiivsus säilis 77. päevani ja oli püsiv kõikides eelmääratud alagruppides, sh varikoosete veenidega pindmiste veenide tromboosiga patsiendid, kellel lokaliseerus tromboos allpool põlve.

Suuri veritsusi esines ravi ajal ühel (0,1%) fondapariinuksi patsiendil ja ühel (0,1%) platseebo patsiendil. Kliiniliselt olulisi mitte-suuri veritsusi esines viiel (0,3%) fondapariinuksi patsiendil ja kaheksal (0,5%) platseebo patsiendil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast fondapariinuksi 2,5 mg ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine C_{max} = 0,34 mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon C_{max} poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas subkutaanse manustamise järgselt saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse C_{max} ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksit tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Jaotumine

Fondapariinuksit jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuksit suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuksit ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasaratud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuksit ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale ATIII, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Biotransformatsioon

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuksit metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuksit ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuksit kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuksit eritub 64...77% neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis venoosse trombemboolia juhtude (VTE) ärahoidmiseks või jalgade pindmiste veenide tromboosi või ägeda koronaarsündroomi raviks uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuksit eliminatsiooni aeglustumine. >75-aastastel ortopeedilise operatsiooniga patsientidel plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui <65-aastastel patsientidel.

Neerufunktsiooni häire - Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi.

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Kehakaal - Fondapariinuksit plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9% tõusu 10 kg kohta).

Maksafunktsiooni häire - Pärast fondapariinuksit ühekordse subkutaanse annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidele vähenesid kogu (st seondunud ja seondumata) ravimi $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 22% ja 39% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega.

Fondapariinukski madalam plasmakontsentratsioon oli tingitud vähenenud seondumisest ATIII-ga viimase madalama plasmakontsentratsiooni tõttu maksakahjustusega isikutel, mille tagajärjel suurenes fondapariinukski renaalne kliirens. Seega võib arvata, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata fondapariinukski kontsentratsioon ei muutu ning seetõttu ei ole farmakokineetika alusel vaja annust muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole fondapariinukski farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Loomuuringud on reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks ebapiisavad piiratud arvu andmete tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kui fondapariinuksnaatrium lisatakse 0,9% füsioloogilise lahuse kotti, tuleks see ideaaljuhul infundeerida kohe, kuid seda võib hoida toatemperatuuril 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaasilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõi mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud bromobutüül või klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Arixtra on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit. Süsteleid on kahte tüüpi:

- sinise kolvi ja automaatse turvasüsteemiga süstel
- sinise kolvi ja manuaalse turvasüsteemiga süstel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalne süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga. Intravenoosne manustamine peab toimuma olemasoleva veenitee kaudu kas otse või väikesemahulist (25 või 50 ml) 0,9% füsioloogilise lahuse kotti kasutades.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Isesele nahaalse süste teel manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Arixtra süstelite nõela kaitsev süsteem on loodud turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 5 mg/0,4 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel, sisaldab 5 mg naatriumfondapariinuksit 0,4 ml süstelahuses.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda süvaveenide tromboosi (SVT) ja ägeda kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi täiskasvanutel, väljaarvatud hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fondapariinuksi soovituslik annus on 7,5 mg (patsientidele kehakaaluga 50...100 kg) üks kord ööpäevas manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidele kehakaaluga < 50 kg, on soovitatav annus 5 mg. Patsientidele kehakaaluga > 100 kg, on soovitatav annus 10 mg.

Ravi tuleb jätkata vähemalt kuni 5 päeva ja kuni on rakendatud adekvaatne suukaudne antikoagulatsioon (INR väärtus 2...3). Samaaegne suukaudne antikoagulantravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja seda tavaliselt 72 tunni jooksul. Keskmise manustamisaeg kliinilistes uuringutes oli 7 päeva, ja üle 10 päeva kestva ravikuuri kliiniline kogemus on piiratud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Patsientidele vanuses ≥ 75 aasta tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega, kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuksit tuleb mõõduka neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (>100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg, selles alarühmas tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ei tohi kasutada patsientidel raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni häire – Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega, sest antud patsientide rühma ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed - Fondapariinuksit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta seoses piiratud andmetega ohutuse ja efektiivsuse kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsete või posterolateraalsete piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitlemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Fondapariinuksi kasutamise kogemus hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide ravis on piiratud ja puudub trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtri paigaldamist vajavatel patsientidel.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50,000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Nagu teisi antikoagulante, tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega patsientidel peale kirurgilisi protseduure (< 3 päeva) ja ainult peale hemostaasi saavutamist.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Venosse tromboembolismi (VTE) ravi ajal tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpüraasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Nendel patsientidel, kes saavad fondapariinuksit pigem VTE raviks kui profülaktikaks, ei tohi spinaal/epiduraalanesteesiat kirurgiliste protseduuride ajal kasutada.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Veritsuste sagedus Arixtra[®] t soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanud < 65a., 65...75a. ja > 75a. patsientidel oli 3,0%; 4,5% ja 6,5% vastavalt. Analoogeid veritsusjuhtumeid enoxapariini soovitatud annustes

SVT raviks saanud patsientidel olid 2,5%; 3,6% ja 8,3% ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanud patsientidel oli 5,5%; 6,6% ja 7,4% vastavalt. Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Kliiniline kogemus patsientidel kehakaaluga < 50 kg on piiratud, fondapariinuksit tuleb kasutada selles populatsioonis ettevaatusega annuses 5 mg päevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häire

Veritsuse risk suureneb neerufunktsiooni häirete süvenemisega. Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Veritsusjuhtumeid Arixtra[®] soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel normaalse neerufunktsiooniga, mõõduka neerupuudulikkusega, keskmise neerupuudulikkusega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel oli 3,0 % (34/1132); 4,4 % (32/733); 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55) vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumeid enoksapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel oli 2,3% (13/559); 4,6% (17/368); 9,7% (14/145) ja 11,1% (2/18) ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 6,9% (36/523); 3,1% (11/352); 11,1% (18/162) ja 10,7% (3/28) vastavalt.

Fondapariinuks on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele ja teda tuleb kasutada keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirensiga 30... 50 ml/min) patsientidel ettevaatusega. Ravi kestvus ei pea ületama kliinilistes uuringutes hinnatud 7 päeva (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Fondapariinuksit tuleb kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (vt lõik 4.2).

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuksit kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

HIT anamneesiga patsientidel peab fondapariinuksit kasutama ettevaatusega. Fondapariinuksit efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT-ga patsientidel pole formaalselt uuritud. Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ning tavaliselt ei oma ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Kuid fondapariinuksiga ravitud patsientide puhul on harva saadud spontaanseid teateid HIT tekke kohta.

Lateksiallergia

Süsteli nõelakaitse sisaldab kuiva naturaalselt latekskummit, mis võib lateksile ülitundlikel isikutel tekitada allergilise reaktsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuksit samaaegselt manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksiga läbiviidud kliinilistes uuringutes, suukaudsed antikoagulandid (varfariin) ei avaldanud fondapariinuksiga farmakokineetilist koostoimet. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10mg), ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Trombotsüütide inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuksit farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10 mg), ei mõjutanud veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fondapariinuksi toimest inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei ole mingit toimet fertiilsusele näidanud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedmini teatatud tõsised kõrvaltoimed fondapariinuksiga on veritsustega seotud komplikatsioonid (erinevad kohad, sh harvad intrakraniaalse/intratserebraalse ja retroperitoneaalse verejooksu juhud). Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ohutust on hinnatud:

- 3595-l alajäseme suuremahulise ortopeedilise operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327-l reieluukaelamurru operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1407-l kõhuõõneoperatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425-l trombembooliliste tüsistuste tekke riskiga patsiendil, keda raviti kuni 14 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057-l ebastabiilse stenokardia või NSTEMI-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6036-l STE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2517-l venoosse trombemboolia ravi saaval patsiendil, keda raviti fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ja Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Neid kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada näidustuste kirurgilises või meditsiinilises kontekstis. ÄKS-i programmis teatatud kõrvaltoimete profiil vastab ravimi kasutamisel venoosse trombemboolia (VTE) profülaktikas esinenud kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimed on esitatud allpool organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage (≥ 100 kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 100); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid			postoperatiivne haavainfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, postoperatiivne verejooks, uterovaginaalne verejooks*, veriköha, hematuuria, hematoom, igemete veritsus, purpur, nina verejooks, seedetrakti veritsus, hemartroos*, veritsus silmast*, verevalum*	trombotsütopeenia, trombotsüteemia, trombotsüütide häired, hüübimishäired	retroperitoneaalne veritsus*, maksa, koljusisene/ajusisene veritsus*
Immuunsüsteemi häired			allergiline reaktsioon (sh väga harvad teated angioödeemist, anafülaktoidsest/anafülaktilisest reaktsioonist)
Ainevahetus- ja toitumishäired			hüpokaleemia, mittevalgulise lämmastiku (Npn) taseme tõus ^{1*}
Närvisüsteemi häired		peavalu	ärevus, segasus seisund, pearinglus, somnolentsus, vertiigo
Vaskulaarsed häired			hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe	köha
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine	kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired		maksa funktsiooni häired, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	bilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		erütematoosne lööve, pruritus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		tursed, perifeersed tursed, valu, palavik, valu rinnus, eritis haavast	süstekoha reaktsioon, jalavalu, väsimus, naha punetus, minestus, kuumahood, genitaalide turse

⁽¹⁾ Npn tähistab mittevalgulist lämmastikku, nt urea, kusihaape, aminohape jne.

* Kõrvaltoimed esinesid suuremate annuste korral 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ja 10 mg/0,8 ml.

Lapsed

Fondapariinuksi ohutus lastel ei ole tõestatud. Avatud kontrollrühmata retrospektiivses randomiseerimata ühe uuringukeskusega kliinilises uuringus 366-l venoosse trombembooliaga lapsel, keda raviti fondapariinuksiga, oli ohutusprofiil järgmine.

Suured veritsused vastavalt ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) määratlusele (n = 7; 1,9%): 1 patsiendil (0,3%) tekkis kliiniliselt oluline veritsus, 3 patsiendil (0,8%) oli suur veritsus ja 3 patsiendil (0,8%) oli suur veritsus, mis vajab kirurgilist sekkumist. Suurte veritsuste tõttu katkestati fondapariinuksiga ravi ajutiselt 4 patsiendil ja lõpetati 3 patsiendil. Lisaks tekkis 8 patsiendil (2,2%) oluline veritsus, mille tõttu manustati verepreparaati ja mis ei olnud otseselt tingitud patsiendi põhihaigusest, ning 4 patsiendil (1,1%) tekkis veritsus, mis vajab meditsiinilist või kirurgilist sekkumist. Kõik need sündmused tingisid kas fondapariinuksiga ravi katkestamise või lõpetamise, välja arvatud 1 patsient, kelle kohta ei teatatud fondapariinuksiga võetud meetmetest.

Veel 65 patsiendil (17,8%) teatati teistest olulistest veritsustest või menstruatsiooniverejooksudest, mille tõttu oli vajalik meditsiiniline konsultatsioon ja/või sekkumine.

Täheldati järgmisi olulisi kõrvaltoimeid (n = 189; 51,6%): aneemia (27%), trombotsütopeeniat (18%), allergilised reaktsioonid (1%) ja hüpokaleemia (14%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuks kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Antidooti fondapariinuksile ei ole teada.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (antitrombiin) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeeringist. Seondudes selektiivselt antitrombiin -le, potentsioneerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist antitrombiin poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Raviks kasutatud annustes ei mõjuta fondapariinuks kliiniliselt olulisel määral tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Siiski on harva saadud spontaanseid teateid aPTT pikenemisest. Suuremates annustes, võivad tekkida mõõdukad muutused aPTT-s. Koostoime uuringus kasutatud 10 mg fondapariinuks annus oluliselt ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Tavaliselt ei reageeri fondapariinuks ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeeniat (HIT) haigete vereseerumiga. Kuid harva on fondapariinuksiga ravitud patsientidel teatatud HIT tekkest.

Kliinilised uuringud

Fondapariinuks kliiniline programm venoosse tromboembolismi ravis loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravis. II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 4 874 patsiendi.

Süvaveeni tromboosi ravi

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ägeda sümptomaatilise süvaveenide tromboosi kinnitatud diagnoosi korral võrreldi fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas enoksapariinnaatriumiga 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas.

Kokku raviti 2 192 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 26 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne enoksapariinraviga (VTE suhe vastavalt 3,9% ja 4,1%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,1% suuremat veritsuse esinemist võrreldes 1,2%-ga enoksapriini grupis.

Kopsuarteri trombemboolia ravi

Randomiseeritud, avatud, kliiniline uuring oli läbiviidud ägeda sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia kinnitatud diagnoosiga patsientidel. Diagnoos oli kinnitatud objektiivsete testidega (kopsude skanneerimine, kopsude angiograafia või CT skanneerimine). Patsiendid, kes vajasisid trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtrit olid uuringust välja arvatud. Randomiseeritud patsiendid võisid saada skriining faasis eelnevar ravi mittefraktsioneeritud hepariiniga, kuid üle 24 tunni jooksul raviannustes antikoagulante saanud patsiendid ja ka patsiendid ravile allumatu hüpertensiooniga olid uuringust välja arvatud. Fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas oli võrreldud mittefraktsioneeritud hepariini i.v. boolusena (5000 TÜ), millele järgnes pidev i.v. infusioon kohandatud säilitama 1,5...2,5 kordset aPTT kontrollväärtust. Kokku raviti 2184 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 22 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne mittefraktsioneeritud hepariinraviga (VTE suhe vastavalt 3,8% ja 5,0%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,3% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 1,1%-ga mittefraktsioneeritud hepariini grupis.

Venoosse trombemboolia (VTE) ravi lastel

Fondapariinuksi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole prospektiivsete randomiseeritud kliiniliste uuringutega tõestatud (vt lõik 4.2).

Avatud kontrollrühmata retrospektiivses randomiseerimata ühe uuringukeskusega kliinilises uuringus said 366 last pidevat ravi fondapariinuksiga. Neist 366 patsiendist 313 VTE diagnoosiga patsienti kaasati efektiivsuse analüüsi valimisse, kus 221 patsienti teatasid fondapariinuksi kasutamisest > 14 päeva jooksul ja teiste antikoagulantide kasutamisest < 33% vältel kogu fondapariinuksiga ravi kestusest. Kõige sagedam VTE tüüp oli kateetriga seotud tromboos (N = 179; 48,9%); 86 patsiendil oli jalgade tromboos, 22 patsiendil ajusiinuste tromboos ja 9 patsiendil kopsuemboolia. Patsientidel alustati fondapariinuksiga ravi annusega 0,1 mg/kg üks kord ööpäevas ning üle 20 kg kehakaaluga patsientidel ümardati annus süstli lähima annuseni (2,5 mg, 5 mg või 7,5 mg). Patsientidel kehakaaluga 10...20 kg põhines annustamine kehakaalul ilma ümardamata lähima annuseni süstlis. Fondapariinuksi kontsentratsiooni jälgiti pärast teist või kolmandat annust kuni terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseni. Seejärel jälgiti fondapariinuksi kontsentratsiooni alguses üks kord nädalas ja ambulatoorselt iga 1...3 kuu järel. Annust kohandati, et saavutada fondapariinuksi tippkontsentratsioon veres terapeutilise sihtväärtuse 0,5...1,0 mg/l piires. Maksimaalne annus ei tohtinud ületada 7,5 mg ööpäevas.

Patsiendid said esmase mediaanse annuse ligikaudu 0,1 mg/kg kehakaalu kohta, mis tähendab, et annuse mediaan oli 1,37 mg < 20 kg kehakaalu rühmas, 2,5 mg 20 kuni < 40 kg kehakaalu rühmas, 5 mg 40 kuni < 60 kg kehakaalu rühmas ja 7,5 mg ≥ 60 kg kehakaalu rühmas. Mediaanväärtuste põhjal kulus terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseks kõigis vanuserühmades ligikaudu 3 päeva (vt lõik 5.2). Uuringus oli fondapariinuksiga ravi kestuse mediaan 85,0 päeva (vahemik 1 kuni 3768 päeva).

Esmane efektiivsus põhines nende laste osakaalu mõõtmisel, kellel tromb lahenes täielikult kuni 3 kuu jooksul (± 15 päeva). Tabelites 1 ja 2 on toodud kokkuvõtted peamiste VTE-de korral täieliku trombi lahenumise kohta 3. kuul patsientide vanuse- ja kehakaalurühmade kaupa.

Tabel 1. Peamiste VTE-de trombid lahenumine kuni 3. kuuni vanuserühmade järgi

Parameeter	< 2 aastat (N = 30) n (%)	≥ 2 kuni < 6 a (N = 61) n (%)	≥ 6 kuni < 12 a (N = 72) n (%)	≥ 12 kuni < 18 a (N = 150) n (%)
Vähemalt ühe trombi täielik lahenumine, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Kõigi trombid täielik lahenumine, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabel 2. Peamiste VTE-de trombid lahenumine kuni 3. kuuni kehakaalurühmade järgi

Parameeter	< 20 kg (N = 91) n (%)	20 kuni < 40 kg (N = 78) n (%)	40 kuni < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Vähemalt ühe trombi täielik lahenumine, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Kõigi trombid täielik lahenumine, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fondapariinuksnaatriumi farmakokineetika tuleneb fondapariinuks plasmakontsentratsioonist määratud faktor Xa aktiivsuse järgi. Ainult fondapariinuks võib olla kasutatud anti-Xa aktiivsuse määra väljendamiseks (hepariini ja MMH rahvusvahelised standardid ei sobi). Selle tulemusena fondapariinuks kontsentratsioon on väljendatud milligrammides (mg).

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast 2,5 mg fondapariinuks ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine C_{max} = 0,34 mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon C_{max} poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuks farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse C_{max} ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad 2,5 mg fondapariinuksit üks kord päevas on: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (t) – 2,8 (18%) ja C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuks tasakaalukontsentratsioonid plasmas C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

SVT ja KATE ravis patsientide kehakaalu järgi kohandatud annused: fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50...100 kg kaasaarvatud) ja 10 mg (kehakaal > 100 kg) üks kord päevas, tagavad sarnased ilmingud kõikides kaalukategooriates

Fondapariinuks farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna VTE patsientidel, kes saavad fondapariinuks pakutud annustes on: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4

(8%) ja C_{min} (mg/l) –0,52 (45 %). Seotud 5 ja 95 protsentiilid on C_{max} (mg/l) 0,97 ja 1,92; ja C_{min} (mg/l) 0,24 ja 0,95 vastavalt.

Jaotumine

Fondapariinuks jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarnvad trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale antitrombiini, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Biotransformatsioon

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuks metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77 % neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide erirühmad

Lapsed – üks kord ööpäevas subkutaanselt manustatava fondapariinuks farmakokineetilisi parameetreid, mõõdetuna faktor Xa vastase aktiivsusega, on kirjeldatud lastel läbi viidud retrospektiivses uuringus FDPX-IJS-7001. Ligikaudu 60% patsientidest ei vajanud ravi käigus annuse kohandamist, et saavutada fondapariinuks terapeutiline kontsentratsioon veres (0,5...1,0 mg/l); ligikaudu 20% vajas annuse kohandamist ühel korral, 11% vajas annuse kohandamist kahel korral ja ligikaudu 10% vajas ravi jooksul rohkem kui kahel korral annuse kohandamist, et saavutada fondapariinuks terapeutiline kontsentratsioon (vt tabel 3).

Tabel 3. Annuste kohandused uuringus FDPX-IJS-7001

Fondapariinuksipõhine Xa-vastane kontsentratsioon (mg/l)	Annuse kohandamine
< 0,3	Suurendada annust 0,03 mg/kg võrra
0,3...0,49	Suurendada annust 0,01 mg/kg võrra
0,5...1	Mitte muuta
1,01...1,2	Vähendada annust 0,01 mg/kg võrra
> 1,2	Vähendada annust 0,03 mg/kg võrra

Üks kord ööpäevas subkutaanselt manustatava fondapariinuks farmakokineetikat, mõõdetuna faktor Xa vastase aktiivsusega, iseloomustati 24-l VTE-ga lapsel. Laste FK-mudel töötati välja, kombineerides laste FK-andmeid täiskasvanute andmetega. Populatsiooni FK-mudel näitas, et lastel saavutatud C_{maxss} ja C_{minss} olid ligikaudu võrdsed täiskasvanutel saavutatud C_{maxss} -i ja C_{minss} -iga, mis viitab sellele, et 0,1 mg/kg ööpäevas annustamisskeem on sobiv. Lisaks jäävad lastel täheldatud andmed täiskasvanute andmete 95% prognoosivahemikku, mis tõendab täiendavalt, et 0,1 mg/kg ööpäevas on lastele sobiv annus.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. Peale ortopeedilist operatsiooni fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas saanud > 75-aastastel patsientidel, määratud plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui < 65-aastastel patsientidel. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas peale ortopeedilist operatsiooni saanud patsientide seas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel.

Kehakaal - Fondapariinuks plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9 % tõusu 10 kg kohta).

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Maksafunktsiooni häire - Pärast fondapariinuks ühekordse subkutaanse annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidele vähenesid kogu (st seondunud ja seondumata) ravimi C_{max} ja AUC vastavalt 22% ja 39% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Fondapariinuks madalam plasmakontsentratsioon oli tingitud vähenenud seondumisest ATIII-ga viimase madalama plasmakontsentratsiooni tõttu maksakahjustusega isikutel, mille tagajärjel suurenes fondapariinuks renaalne kliirens. Seega võib arvata, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata fondapariinuks kontsentratsioon ei muutu ning seetõttu ei ole farmakokineetika alusel vaja annust muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole fondapariinuks farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva annustamisega ja reproduktsioonitoksilisuse loomuringud ei toonud esile mingit spetsiifilist riski, kuid ohutuse aspekti hindamiseks nad on ebapiisavad piiratud loomaliikide osaluse tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Natriumhüdrosiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaassilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõel mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Arixtra 5 mg/0,4 ml on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit. Süsteleid on kahte tüüpi:

- oranži kolvi ja automaatse turvasüsteemiga süstel
- oranži kolvi ja manuaalse turvasüsteemiga süstel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Arixtra süstelite nõela kaitsev süsteem on loodud turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/206/009-011, 18
EU/1/02/206/027
EU/1/02/206/028
EU/1/02/206/033

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel, sisaldab 7,5 mg naatriumfondapariinuksit 0,6 ml süstelahuses.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda süvaveenide tromboosi (SVT) ja ägeda kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi täiskasvanutel, väljaarvatud hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fondapariinuksi soovituslik annus on 7,5 mg (patsientidele kehakaaluga 50...100 kg) üks kord ööpäevas manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidele kehakaaluga < 50 kg, on soovitatav annus 5 mg. Patsientidele kehakaaluga > 100 kg, on soovitatav annus 10 mg.

Ravi tuleb jätkata vähemalt kuni 5 päeva ja kuni on rakendatud adekvaatne suukaudne antikoagulatsioon (INR väärtus 2...3). Samaaegne suukaudne antikoagulantravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja seda tavaliselt 72 tunni jooksul. Keskmise manustamisaeg kliinilistes uuringutes oli 7 päeva, ja üle 10 päeva kestva ravikuuri kliiniline kogemus on piiratud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Patsientidele vanuses ≥ 75 aasta tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega, kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuksit tuleb mõõduka neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (>100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg, selles alarühmas tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ei tohi kasutada patsientidel raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni häire – Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega, sest antud patsientide rühma ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed - Fondapariinuksit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta seoses piiratud andmetega ohutuse ja efektiivsuse kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsete või posterolateraalsete piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitlemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Fondapariinuksi kasutamise kogemus hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide ravis on piiratud ja puudub trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtri paigaldamist vajavatel patsientidel.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50,000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Nagu teisi antikoagulante, tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega patsientidel peale kirurgilisi protseduure (< 3 päeva) ja ainult peale hemostaasi saavutamist.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Venosse tromboembolismi (VTE) ravi ajal tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpüraasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Nendel patsientidel, kes saavad fondapariinuksit pigem VTE raviks kui profülaktikaks, ei tohi spinaal/epiduraalanesteesiat kirurgiliste protseduuride ajal kasutada.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Veritsuste sagedus Arixtra[®] t soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanud < 65a., 65...75a. ja > 75a. patsientidel oli 3,0%; 4,5% ja 6,5% vastavalt. Analoogeid veritsusjuhtumeid enoxapariini soovitatud annustes

SVT raviks saanud patsientidel olid 2,5%; 3,6% ja 8,3% ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanud patsientidel oli 5,5%; 6,6% ja 7,4% vastavalt. Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Kliiniline kogemus patsientidel kehakaaluga < 50 kg on piiratud, fondapariinuksit tuleb kasutada selles populatsioonis ettevaatusega annuses 5 mg päevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häire

Veritsuse risk suureneb neerufunktsiooni häirete süvenemisega. Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Veritsusjuhtumeid Arixtra[®] soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel normaalse neerufunktsiooniga, mõõduka neerupuudulikkusega, keskmise neerupuudulikkusega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel oli 3,0 % (34/1132); 4,4 % (32/733); 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55) vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumeid enoksapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel oli 2,3% (13/559); 4,6% (17/368); 9,7% (14/145) ja 11,1% (2/18) ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 6,9% (36/523); 3,1% (11/352); 11,1% (18/162) ja 10,7% (3/28) vastavalt.

Fondapariinuks on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele ja teda tuleb kasutada keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirensiga 30... 50 ml/min) patsientidel ettevaatusega. Ravi kestvus ei pea ületama kliinilistes uuringutes hinnatud 7 päeva (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Fondapariinuksit tuleb kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (vt lõik 4.2).

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuksit kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

HIT anamneesiga patsientidel peab fondapariinuksit kasutama ettevaatusega. Fondapariinuksit efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT-ga patsientidel pole formaalselt uuritud. Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ning tavaliselt ei oma ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Kuid fondapariinuksiga ravitud patsientide puhul on harva saadud spontaanseid teateid HIT tekke kohta.

Lateksiallergia

Süsteli nõelakaitse sisaldab kuiva naturaalselt latekskummit, mis võib lateksile ülitundlikel isikutel tekitada allergilise reaktsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuksit samaaegselt manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksiga läbiviidud kliinilistes uuringutes, suukaudsed antikoagulandid (varfariin) ei avaldanud fondapariinuksiga farmakokineetilist koostoimet. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10mg), ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Trombotsüütide inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja dogoksiin ei mõjuta fondapariinuksit farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10 mg), ei mõjutanud veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fondapariinuksi toimest inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei ole mingit toimet fertiilsusele näidanud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedmini teatatud tõsised kõrvaltoimed fondapariinuksiga on veritsustega seotud komplikatsioonid (erinevad kohad, sh harvad intrakraniaalse/intratserebraalse ja retroperitoneaalse verejooksu juhud). Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ohutust on hinnatud:

- 3595-l alajäseme suuremahulise ortopeedilise operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327-l reieluukaelamurru operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1407-l kõhuõõneoperatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425-l trombembooliliste tüsistuste tekke riskiga patsiendil, keda raviti kuni 14 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057-l ebastabiilse stenokardia või NSTEMI-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6036-l STE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2517-l venoosse trombemboolia ravi saaval patsiendil, keda raviti fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ja Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Neid kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada näidustuste kirurgilises või meditsiinilises kontekstis. ÄKS-i programmis teatatud kõrvaltoimete profiil vastab ravimi kasutamisel venoosse trombemboolia (VTE) profülaktikas esinenud kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimed on esitatud allpool organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage (≥ 100 kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 100); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>			postoperatiivne haavainfektsioon
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	aneemia, postoperatiivne verejooks, uterovaginaalne verejooks*, veriköha, hematuuria, hematoom, igemete veritsus, purpur, nina verejooks, seedetrakti veritsus, hemartroos*, veritsus silmast*, verevalum*	trombotsütopeenia, trombotsütemia, trombotsüütide häired, hüübimishäired	retroperitoneaalne veritsus*, maksa, koljusisene/ajusisene veritsus*
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			allergiline reaktsioon (sh väga harvad teated angioödeemist, anafülaktoidsest/anafülaktilisest reaktsioonist)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			hüpokaleemia, mittevalgulise lämmastiku (Npn) taseme tõus ^{1*}
<i>Närvisüsteemi häired</i>		peavalu	ärevus, segasus seisund, pearinglus, somnolentsus, vertiigo
<i>Vaskulaarsed häired</i>			hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		düspnoe	köha
<i>Seedetrakti häired</i>		iiveldus, oksendamine	kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		maksa funktsiooni häired, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	bilirubineemia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		erütematoosne lööve, pruritus	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		tursed, perifeersed tursed, valu, palavik, valu rinnus, eritis haavast	süstekoha reaktsioon, jalavalu, väsimus, naha punetus, minestus, kuumahood, genitaalide turse

⁽¹⁾ Npn tähistab mittevalgulist lämmastikku, nt urea, kusihape, aminohape jne.

* Kõrvaltoimed esinesid suuremate annuste korral 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ja 10 mg/0,8 ml.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

Lapsed

Fondapariinuksi ohutus lastel ei ole tõestatud. Avatud kontrollrühmata retrospektiivses randomiseerimata ühe uuringukeskusega kliinilises uuringus 366-l venoosse trombembooliaga lapsel, keda raviti fondapariinuksiga, oli ohutusprofiil järgmine.

Suured veritsused vastavalt ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) määratlusele (n = 7; 1,9%): 1 patsiendil (0,3%) tekkis kliiniliselt oluline veritsus, 3 patsiendil (0,8%) oli suur veritsus ja 3 patsiendil (0,8%) oli suur veritsus, mis vajab kirurgilist sekkumist. Suurte veritsuste tõttu katkestati fondapariinuksiga ravi ajutiselt 4 patsiendil ja lõpetati 3 patsiendil. Lisaks tekkis 8 patsiendil (2,2%) oluline veritsus, mille tõttu manustati verepreparaati ja mis ei olnud otseselt tingitud patsiendi põhihaigusest, ning 4 patsiendil (1,1%) tekkis verejooks, mis vajab meditsiinilist või kirurgilist sekkumist. Kõik need sündmused tingisid kas fondapariinuksiga ravi

katkestamise või lõpetamise, välja arvatud 1 patsient, kelle kohta ei teatatud fondapariinuksiga võetud meetmetest.

Veel 65 patsiendil (17,8%) teatati teistest olulistest veritsustest või menstruatsiooniverejooksudest, mille tõttu oli vajalik meditsiiniline konsultatsioon ja/või sekkumine.

Täheldati järgmisi erilist huvi pakkuvaid kõrvaltoimeid (n = 189; 51,6%): aneemia (27%), trombotsütopeeniat (18%), allergilised reaktsioonid (1%) ja hüpokaleemia (14%).

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuks kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Antidooti fondapariinuksile ei ole teada.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (antitrombiin) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt antitrombiin -le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist antitrombiin poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Raviks kasutatud annustes ei mõjuta fondapariinuks kliiniliselt olulisel määral tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Siiski on harva saadud spontaanseid teateid aPTT pikenemisest. Suuremates annustes, võivad tekkida mõõdukad muutused aPTT-s. Koostoime uuringus kasutatud 10 mg fondapariinuks annus oluliselt ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Tavaliselt ei reageeri fondapariinuks ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeeniat (HIT) haigete vereseerumiga. Kuid harva on fondapariinuksiga ravitud patsientidel teatatud HIT tekkest.

Kliinilised uuringud

Fondapariinuks kliiniline programm venoosse tromboembolismi ravis loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravis. II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 4 874 patsiendi.

Süvaveeni tromboosi ravi

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ägeda sümptomaatilise süvaveenide tromboosi kinnitatud diagnoosi korral võrreldi fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas enoksapariinnaatriumiga 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas. Kokku raviti 2 192 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 26 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K

antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne enoksapariinraviga (VTE suhe vastavalt 3,9% ja 4,1%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,1% suuremat veritsuse esinemist võrreldes 1,2%-ga enoksapariini grupis.

Kopsuarteri trombemboolia ravi

Randomiseeritud, avatud, kliiniline uuring oli läbiviidud ägeda sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia kinnitatud diagnoosiga patsientidel. Diagnoos oli kinnitatud objektiivsete testidega (kopsude skanneerimine, kopsude angiograafia või CT skanneerimine). Patsiendid, kes vajasisid trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtrit olid uuringust välja arvatud. Randomiseeritud patsiendid võisid saada skriining faasis eelnevar ravi mittefraktsioneeritud hepariiniga, kuid üle 24 tunni jooksul raviannustes antikoagulante saanud patsiendid ja ka patsiendid ravile allumatu hüpertensiooniga olid uuringust välja arvatud. Fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal >100 kg) nahaalusi üks kord päevas oli võrreldud mittefraktsioneeritud hepariini i.v. boolusena (5000 TÜ), millele järgnes pidev i.v. infusioon kohandatud säilitama 1,5...2,5 kordset aPTT kontrollväärtust. Kokku raviti 2184 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 22 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne mittefraktsioneeritud hepariinraviga (VTE suhe vastavalt 3,8% ja 5,0%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,3% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 1,1%-ga mittefraktsioneeritud hepariini grupis.

Venoosse trombemboolia (VTE) ravi lastel

Fondapariinuksi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole prospektiivsete randomiseeritud kliiniliste uuringutega tõestatud (vt lõik 4.2).

Avatud kontrollrühmata retrospektiivses randomiseerimata ühe uuringukeskusega kliinilises uuringus said 366 last pidevat ravi fondapariinuksiga. Neist 366 patsiendist 313 VTE diagnoosiga patsienti kaasati efektiivsuse analüüsi valimisse, kus 221 patsienti teatasid fondapariinuksi kasutamisest > 14 päeva jooksul ja teiste antikoagulantide kasutamisest < 33% vältel kogu fondapariinuksiga ravi kestusest. Kõige sagedam VTE tüüp oli kateetriga seotud tromboos (N = 179; 48,9%); 86 patsiendil oli jalgade tromboos, 22 patsiendil ajusiinuste tromboos ja 9 patsiendil kopsuemboolia. Patsientidel alustati fondapariinuksiga ravi annusega 0,1 mg/kg üks kord ööpäevas ning üle 20 kg kehakaaluga patsientidel ümardati annus süstli lähima annuseni (2,5 mg, 5 mg või 7,5 mg). Patsientidel kehakaaluga 10...20 kg põhines annustamine kehakaalul ilma ümardamata lähima annuseni süstlis. Fondapariinuksi kontsentratsiooni jälgiti pärast teist või kolmandat annust kuni terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseni. Seejärel jälgiti fondapariinuksi kontsentratsiooni alguses üks kord nädalas ja ambulatoorselt iga 1...3 kuu järel. Annust kohandati, et saavutada fondapariinuksi tippkontsentratsioon veres terapeutilise sihtväärtuse 0,5...1,0 mg/l piires. Maksimaalne annus ei tohtinud ületada 7,5 mg ööpäevas. Patsiendid said esmase mediaanse annuse ligikaudu 0,1 mg/kg kehakaalu kohta, mis tähendab, et annuse mediaan oli 1,37 mg < 20 kg kehakaalu rühmas, 2,5 mg 20 kuni < 40 kg kehakaalu rühmas, 5 mg 40 kuni < 60 kg kehakaalu rühmas ja 7,5 mg ≥ 60 kg kehakaalu rühmas. Mediaanväärtuste põhjal kulus terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseks kõigis vanuserühmades ligikaudu 3 päeva (vt lõik 5.2). Uuringus oli fondapariinuksiga ravi kestuse mediaan 85,0 päeva (vahemik 1 kuni 3768 päeva).

Esmane efektiivsus põhines nende laste osakaalu mõõtmisel, kellel tromb lahenes täielikult kuni 3 kuu jooksul (± 15 päeva). Tabelites 1 ja 2 on toodud kokkuvõtted peamiste VTE-de korral täieliku trombi lahenumise kohta 3. kuul patsientide vanuse- ja kehakaalurühmade kaupa.

Tabel 1. Peamiste VTE-de trombid lahenumine kuni 3. kuuni vanuserühmade järgi

Parameeter	< 2 aastat (N = 30) n (%)	≥ 2 kuni < 6 a (N = 61) n (%)	≥ 6 kuni < 12 a (N = 72) n (%)	≥ 12 kuni < 18 a (N = 150) n (%)
Vähemalt ühe trombi täielik lahenumine, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Kõigi trombid täielik lahenumine, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabel 2. Peamiste VTE-de trombid lahenumine kuni 3. kuuni kehakaalurühmade järgi

Parameeter	< 20 kg (N = 91) n (%)	20 kuni < 40 kg (N = 78) n (%)	40 kuni < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Vähemalt ühe trombi täielik lahenumine, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Kõigi trombid täielik lahenumine, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fondapariinuksnaatriumi farmakokineetika tuleneb fondapariinuksi plasmakontsentratsioonist määratud faktor Xa aktiivsuse järgi. Ainult fondapariinuks võib olla kasutatud anti-Xa aktiivsuse määra väljendamiseks (hepariini ja MMH rahvusvahelised standardid ei sobi). Selle tulemusena fondapariinuksi kontsentratsioon on väljendatud milligrammides (mg).

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast 2,5 mg fondapariinuksi ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon $C_{\max}$ poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse $C_{\max}$ ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad 2,5 mg fondapariinuksi üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksi tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

SVT ja KATE ravis patsientide kehakaalu järgi kohandatud annused: fondapariinuks 5 mg (kehakaal <50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50...100 kg kaasaarvatud) ja 10 mg (kehakaal > 100 kg) üks kord päevas, tagavad sarnased ilmingud kõikides kaalukategooriates

Fondapariinuksi farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna VTE patsientidel, kes saavad fondapariinuksi pakutud annustes on: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Seotud 5 ja 95 protsentiilid on $C_{\max}$ (mg/l) 0,97 ja 1,92; ja $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 ja 0,95 vastavalt.

Jaotumine

Fondapariinuksi jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni

seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarnatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale antitrombiini, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Biotransformatsioon

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuks metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77 % neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide erirühmad

Lapsed – üks kord ööpäevas subkutaanselt manustatava fondapariinuks farmakokineetilisi parameetreid, mõõdetuna faktor Xa vastase aktiivsusega, on kirjeldatud lastel läbi viidud retrospektiivses uuringus FDPX-IJS-7001. Ligikaudu 60% patsientidest ei vajanud ravi käigus annuse kohandamist, et saavutada fondapariinuks terapeutiline kontsentratsioon veres (0,5...1,0 mg/l); ligikaudu 20% vajas annuse kohandamist ühel korral, 11% vajas annuse kohandamist kahel korral ja ligikaudu 10% vajas ravi jooksul rohkem kui kahel korral annuse kohandamist, et saavutada fondapariinuks terapeutiline kontsentratsioon (vt tabel 3).

Tabel 3. Annuste kohandused uuringus FDPX-IJS-7001

Fondapariinuksipõhine Xa-vastane kontsentratsioon (mg/l)	Annuse kohandamine
< 0,3	Suurendada annust 0,03 mg/kg võrra
0,3...0,49	Suurendada annust 0,01 mg/kg võrra
0,5...1	Mitte muuta
1,01...1,2	Vähendada annust 0,01 mg/kg võrra
> 1,2	Vähendada annust 0,03 mg/kg võrra

Üks kord ööpäevas subkutaanselt manustatava fondapariinuks farmakokineetikat, mõõdetuna faktor Xa vastase aktiivsusega, iseloomustati 24-l VTE-ga lapsel. Laste FK-mudel töötati välja, kombineerides laste FK-andmeid täiskasvanute andmetega. Populatsiooni FK-mudel näitas, et lastel saavutatud C_{maxss} ja C_{minss} olid ligikaudu võrdsed täiskasvanutel saavutatud C_{maxss} -i ja C_{minss} -iga, mis viitab sellele, et 0,1 mg/kg ööpäevas annustamisskeem on sobiv. Lisaks jäävad täheldatud laste andmed täiskasvanute andmete 95% prognoosivahemikku, mis tõendab täiendavalt, et 0,1 mg/kg ööpäevas on lastele sobiv annus.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. Peale ortopeedilist operatsiooni fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas saanud > 75-aastastel patsientidel, määratud plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui < 65-aastastel patsientidel. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas peale ortopeedilist operatsiooni saanud patsientide seas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse

neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel.

Kehakaal - Fondapariinuksi plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9 % tõusu 10 kg kohta).

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Maksafunktsiooni häire - Pärast fondapariinuksi ühekordse subkutaanse annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidele vähenesid kogu (st seondunud ja seondumata) ravimi C_{max} ja AUC vastavalt 22% ja 39% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Fondapariinuksi madalam plasmakontsentratsioon oli tingitud vähenenud seondumisest ATIII-ga viimase madalama plasmakontsentratsiooni tõttu maksakahjustusega isikutel, mille tagajärjel suurenes fondapariinuksi renaalne kliirens. Seega võib arvata, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata fondapariinuksi kontsentratsioon ei muutu ning seetõttu ei ole farmakokineetika alusel vaja annust muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole fondapariinuksi farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva annustamisega ja reproduktsoonitoksilisuse loomuringud ei toonud esile mingit spetsiifilist riski, kuid ohutuse aspekti hindamiseks nad on ebapiisavad piiratud loomaliikide osaluse tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaassilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõel mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit. Süsteleid on kahte tüüpi:

- fuksiinpunase kolvi ja automaatse turvasüsteemiga süstel
- fuksiinpunase kolvi ja manuaalse turvasüsteemiga süstel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Arixtra süstelite nõela kaitsev süsteem on loodud turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 10 mg/0,8 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel, sisaldab 10 mg naatriumfondapariinuksit 0,8 ml süstelahuses.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda süvaveenide tromboosi (SVT) ja ägeda kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi täiskasvanutel, väljaarvatud hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fondapariinuksi soovituslik annus on 7,5 mg (patsientidele kehakaaluga 50...100 kg) üks kord ööpäevas manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidele kehakaaluga < 50 kg, on soovitatav annus 5 mg. Patsientidele kehakaaluga > 100 kg, on soovitatav annus 10 mg.

Ravi tuleb jätkata vähemalt kuni 5 päeva ja kuni on rakendatud adekvaatne suukaudne antikoagulatsioon (INR väärtus 2...3). Samaaegne suukaudne antikoagulantravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja seda tavaliselt 72 tunni jooksul. Keskmise manustamisaeg kliinilistes uuringutes oli 7 päeva, ja üle 10 päeva kestva ravikuuri kliiniline kogemus on piiratud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Patsientidele vanuses ≥ 75 aasta tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega, kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuksit tuleb mõõduka neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (>100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg, selles alarühmas tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ei tohi kasutada patsientidel raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni häire – Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega, sest antud patsientide rühma ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed - Fondapariinuksit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta seoses piiratud andmetega ohutuse ja efektiivsuse kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsete või posterolateraalsete piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitlemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Fondapariinuksi kasutamise kogemus hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide ravis on piiratud ja puudub trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtri paigaldamist vajavatel patsientidel.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50,000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Nagu teisi antikoagulantere, tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega patsientidel peale kirurgilisi protseduure (< 3 päeva) ja ainult peale hemostaasi saavutamist.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Venosse tromboembolismi (VTE) ravi ajal tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpüraasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Nendel patsientidel, kes saavad fondapariinuksi pigem VTE raviks kui profülaktikaks, ei tohi spinaal/epiduraalanesteesiat kirurgiliste protseduuride ajal kasutada.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Veritsuste sagedus Arixtra[®] t soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanud < 65a., 65...75a. ja > 75a. patsientidel oli 3,0%; 4,5% ja 6,5% vastavalt. Analoogeid veritsusjuhtumeid enoxapariini soovitatud annustes

SVT raviks saanud patsientidel olid 2,5%; 3,6% ja 8,3% ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanud patsientidel oli 5,5%; 6,6% ja 7,4% vastavalt. Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Kliiniline kogemus patsientidel kehakaaluga < 50 kg on piiratud, fondapariinuksit tuleb kasutada selles populatsioonis ettevaatusega annuses 5 mg päevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häire

Veritsuse risk suureneb neerufunktsiooni häirete süvenemisega. Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Veritsusjuhtumeid Arixtra[®] soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel normaalse neerufunktsiooniga, mõõduka neerupuudulikkusega, keskmise neerupuudulikkusega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel oli 3,0 % (34/1132); 4,4 % (32/733); 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55) vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumeid enoksapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel oli 2,3% (13/559); 4,6% (17/368); 9,7% (14/145) ja 11,1% (2/18) ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 6,9% (36/523); 3,1% (11/352); 11,1% (18/162) ja 10,7% (3/28) vastavalt.

Fondapariinuks on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele ja teda tuleb kasutada keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirensiga 30... 50 ml/min) patsientidel ettevaatusega. Ravi kestvus ei pea ületama kliinilistes uuringutes hinnatud 7 päeva (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Fondapariinuksit tuleb kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (vt lõik 4.2).

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuksit kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

HIT anamneesiga patsientidel peab fondapariinuksit kasutama ettevaatusega. Fondapariinuksit efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT-ga patsientidel pole formaalselt uuritud. Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ning tavaliselt ei oma ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Kuid fondapariinuksiga ravitud patsientide puhul on harva saadud spontaanseid teateid HIT tekke kohta.

Lateksiallergia

Süsteli nõelakaitse sisaldab kuiva naturaalselt latekskummit, mis võib lateksile ülitundlikel isikutel tekitada allergilise reaktsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuksit samaaegselt manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksiga läbiviidud kliinilistes uuringutes, suukaudsed antikoagulandid (varfariin) ei avaldanud fondapariinuksiga farmakokineetilist koostoimet. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10mg), ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Trombotsüütide inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuksit farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10 mg), ei mõjutanud veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fondapariinuksi toimest inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei ole mingit toimet fertiilsusele näidanud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedmini teatatud tõsised kõrvaltoimed fondapariinuksiga on veritsustega seotud komplikatsioonid (erinevad kohad, sh harvad intrakraniaalse/intratserebraalse ja retroperitoneaalse verejooksu juhud). Fondapariinuksit tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ohutust on hinnatud:

- 3595-l alajäseme suuremahulise ortopeedilise operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327-l reieluukaelamurru operatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1407-l kõhuõõneoperatsiooni läbinud patsiendil, keda raviti kuni 9 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425-l trombembooliliste tüsistuste tekke riskiga patsiendil, keda raviti kuni 14 päeva (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ja Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057-l ebastabiilse stenokardia või NSTEMI-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6036-l STE-ÄKS-i ravi saaval patsiendil (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2517-l venoosse trombemboolia ravi saaval patsiendil, keda raviti fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ja Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Neid kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada näidustuste kirurgilises või meditsiinilises kontekstis. ÄKS-i programmis teatatud kõrvaltoimete profiil vastab ravimi kasutamisel venoosse trombemboolia (VTE) profülaktikas esinenud kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimed on esitatud allpool organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage (≥ 100 kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 100); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass MedDRA	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
Infektsioonid ja infestatsioonid			postoperatiivne haavainfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, postoperatiivne verejooks, uterovaginaalne verejooks*, veriköha, hematuuria, hematoom, igemete veritsus, purpur, nina verejooks, seedetrakti veritsus, hemartroos*, veritsus silmast*, verevalum*	trombotsütopeenia, trombotsüteemia, trombotsüütide häired, hüübimishäired	retroperitoneaalne veritsus*, maksa, koljusisene/ajusisene veritsus*
Immuunsüsteemi häired			allergiline reaktsioon (sh väga harvad teated angioödeemist, anafülaktoidsest/anafülaktilisest reaktsioonist)
Ainevahetus- ja toitumishäired			hüpokaleemia, mittevalgulise lämmastiku (Npn) taseme tõus ^{1*}
Närvisüsteemi häired		peavalu	ärevus, segasus seisund, pearinglus, somnolentsus, vertiigo
Vaskulaarsed häired			hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe	köha
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine	kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired		maksa funktsiooni häired, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	bilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		erütematoosne lööve, pruritus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		tursed, perifeersed turSED, valu, palavik, valu rinnus, eritis haavast	süstekoha reaktsioon, jalavalu, väsimus, mahapunetus, minestus, kuumahood, genitaalide turse

⁽¹⁾ Npn tähistab mittevalgulist lämmastikku, nt urea, kusihaape, aminohaape jne.

* Kõrvaltoimed esinesid suuremate annuste korral 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ja 10 mg/0,8 ml.

Lapsed

Fondapariinuksi ohutus lastel ei ole tõestatud. Avatud kontrollrühmata retrospektiivses randomiseerimata ühe uuringukeskusega kliinilises uuringus 366-l venoosse trombembooliaga lastel, keda raviti fondapariinuksiga, oli ohutusprofiil järgmine:

Suured veritsused vastavalt ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) määratlusele (n = 7; 1,9%): 1 patsiendil (0,3%) tekkis kliiniliselt oluline veritsus, 3 patsiendil (0,8%) oli suur veritsus ja 3 patsiendil (0,8%) oli suur veritsus, mis vajab kirurgilist sekkumist. Suurte veritsuste tõttu katkestati fondapariinuksiga ravi ajutiselt 4 patsiendil ja lõpetati 3 patsiendil. Lisaks tekkis 8 patsiendil (2,2%) oluline veritsus, mille tõttu manustati verepreparaati ja mis ei olnud otseselt tingitud patsiendi põhihaigusest, ning 4 patsiendil (1,1%) tekkis veritsus, mis vajab meditsiinilist või kirurgilist sekkumist. Kõik need sündmused tingisid kas fondapariinuksiga ravi katkestamise või lõpetamise, välja arvatud 1 patsient, kelle kohta ei teatatud fondapariinuksiga võetud meetmetest.

Veel 65 patsiendil (17,8%) teatati teistest olulistest veritsustest või menstruatsiooniverejooksudest, mille tõttu oli vajalik meditsiiniline konsultatsioon ja/või sekkumine.

Täheldati järgmisi olulisi kõrvaltoimeid (n = 189; 51,6%): aneemia (27%), trombotsütopeeniat (18%), allergilised reaktsioonid (1%) ja hüpokaleemia (14%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuks kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Antidooti fondapariinuksile ei ole teada.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (antitrombiin) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt antitrombiin -le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist antitrombiin poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Raviks kasutatud annustes ei mõjuta fondapariinuks kliiniliselt olulisel määral tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Siiski on harva saadud spontaanseid teateid aPTT pikenemisest. Suuremates annustes, võivad tekkida mõõdukad muutused aPTT-s. Koostoime uuringus kasutatud 10 mg fondapariinuks annus oluliselt ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Tavaliselt ei reageeri fondapariinuks ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeeniat (HIT) haigete vereseerumiga. Kuid harva on fondapariinuksiga ravitud patsientidel teatatud HIT tekkest.

Kliinilised uuringud

Fondapariinuks kliiniline programm venoosse tromboembolismi raviks loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) raviks. II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 4 874 patsiendi.

Süvaveenide tromboosi ravi

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ägeda sümptomaatilise süvaveenide tromboosi kinnitatud diagnoosi korral võrreldi fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas enoksapariinnaatriumiga 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas.

Kokku raviti 2 192 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 26 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne enoksapariinraviga (VTE suhe vastavalt 3,9% ja 4,1%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,1% suuremat veritsuse esinemist võrreldes 1,2%-ga enoksapariini grupis.

Kopsuarteri trombemboolia ravi

Randomiseeritud, avatud, kliiniline uuring oli läbiviidud ägeda sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia kinnitatud diagnoosiga patsientidel. Diagnoos oli kinnitatud objektiivsete testidega (kopsude skanneerimine, kopsude angiograafia või CT skanneerimine). Patsiendid, kes vajasisid trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtrit olid uuringust välja arvatud. Randomiseeritud patsiendid võisid saada skriining faasis eelnevar ravi mittefraktsioneeritud hepariiniga, kuid üle 24 tunni jooksul raviannustes antikoagulante saanud patsiendid ja ka patsiendid ravile allumatu hüpertensiooniga olid uuringust välja arvatud. Fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal >100 kg) nahaalusi üks kord päevas oli võrreldud mittefraktsioneeritud hepariiniga i.v. boolusena (5000 TÛ), millele järgnes pidev i.v. infusioon kohandatud säilitama 1,5...2,5 kordset aPTT kontrollväärtust. Kokku raviti 2184 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 22 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne mittefraktsioneeritud hepariinraviga (VTE suhe vastavalt 3,8% ja 5,0%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,3% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 1,1%-ga mittefraktsioneeritud hepariini grupis.

Venoosse trombemboolia (VTE) ravi lastel

Fondapariinuksi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole prospektiivsete randomiseeritud kliiniliste uuringutega tõestatud (vt lõik 4.2).

Avatud kontrollrühmata retrospektiivses randomiseerimata ühe uuringukeskusega kliinilises uuringus said 366 last pidevat ravi fondapariinuksiga. Neist 366 patsiendist 313 VTE diagnoosiga patsienti kaasati efektiivsuse analüüsi valimisse, kus 221 patsienti teatasid fondapariinuksi kasutamisest > 14 päeva jooksul ja teiste antikoagulantide kasutamisest < 33% vältel kogu fondapariinuksiga ravi kestusest. Kõige sagedam VTE tüüp oli kateetriga seotud tromboos (N = 179; 48,9%); 86 patsiendil oli jalgade tromboos, 22 patsiendil ajusiinuste tromboos ja 9 patsiendil kopsuemboolia. Patsientidel alustati fondapariinuksiga ravi annusega 0,1 mg/kg üks kord ööpäevas ning üle 20 kg kehakaaluga patsientidel ümardati annus süstli lähima annuseni (2,5 mg, 5 mg või 7,5 mg). Patsientidel kehakaaluga 10...20 kg põhines annustamine kehakaalul ilma ümardamata lähima annuseni süstlis. Fondapariinuksi kontsentratsiooni jälgiti pärast teist või kolmandat annust kuni terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseni. Seejärel jälgiti fondapariinuksi kontsentratsiooni alguses üks kord nädalas ja ambulatoorselt iga 1...3 kuu järel. Annust kohandati, et saavutada fondapariinuksi tippkontsentratsioon veres terapeutilise sihtväärtuse 0,5...1,0 mg/l piires. Maksimaalne annus ei tohtinud ületada 7,5 mg ööpäevas.

Patsiendid said esmase mediaanse annuse ligikaudu 0,1 mg/kg kehakaalu kohta, mis tähendab, et annuse mediaan oli 1,37 mg < 20 kg kehakaalu rühmas, 2,5 mg 20 kuni < 40 kg kehakaalu rühmas, 5 mg 40 kuni < 60 kg kehakaalu rühmas ja 7,5 mg ≥ 60 kg kehakaalu rühmas. Mediaanväärtuste põhjal kulus terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseks kõigis vanuserühmades ligikaudu 3 päeva (vt lõik 5.2). Uuringus oli fondapariinuksiga ravi kestuse mediaan 85,0 päeva (vahemik 1 kuni 3768 päeva).

Esmane efektiivsus põhines nende laste osakaalu mõõtmisel, kellel tromb lahenes täielikult kuni 3 kuu jooksul (± 15 päeva). Tabelites 1 ja 2 on esitatud kokkuvõtted peamiste VTE-de korral täieliku trombi lahenumise kohta 3. kuul patsientide vanuse- ja kehakaalurühmade kaupa.

Tabel 1. Peamiste VTE-de trombid lahenumine kuni 3. kuuni vanuserühmade järgi

Parameeter	< 2 aastat (N = 30) n (%)	≥ 2 kuni < 6 a (N = 61) n (%)	≥ 6 kuni < 12 a (N = 72) n (%)	≥ 12 kuni < 18 a (N = 150) n (%)
Vähemalt ühe trombi täielik lahenumine, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Kõigi trombid täielik lahenumine, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabel 2. Peamiste VTE-de trombid lahenumine kuni 3. kuuni kehakaalurühmade järgi

Parameeter	< 20 kg (N = 91) n (%)	20 kuni < 40 kg (N = 78) n (%)	40 kuni < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Vähemalt ühe trombi täielik lahenumine, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Kõigi trombid täielik lahenumine, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fondapariinuksnaatriumi farmakokineetika tuleneb fondapariinuksi plasmakontsentratsioonist määratud faktor Xa aktiivsuse järgi. Ainult fondapariinuks võib olla kasutatud anti-Xa aktiivsuse määra väljendamiseks (hepariini ja MMH rahvusvahelised standardid ei sobi). Selle tulemusena fondapariinuksi kontsentratsioon on väljendatud milligrammides (mg).

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast 2,5 mg fondapariinuksi ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon $C_{\max}$ poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse $C_{\max}$ ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad 2,5 mg fondapariinuksi üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusalumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksi tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

SVT ja KATE ravis patsientide kehakaalu järgi kohandatud annused: fondapariinuks 5 mg (kehakaal <50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50...100 kg kaasaarvatud) ja 10 mg (kehakaal > 100 kg) üks kord päevas, tagavad sarnased ilmingud kõikides kaalukategooriates. Fondapariinuksi farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna VTE patsientidel, kes saavad fondapariinuksi pakutud annustes on: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Seotud 5 ja 95 protsentiilid on $C_{\max}$ (mg/l) 0,97 ja 1,92; ja $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 ja 0,95 vastavalt.

Jaotumine

Fondapariinuksi jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni

seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarnatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale antitrombiini, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Biotransformatsioon

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuks metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77 % neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide erirühmad

Lapsed – üks kord ööpäevas subkutaanselt manustatava fondapariinuks farmakokineetilisi parameetreid, mõõdetuna faktor Xa vastase aktiivsusega, on kirjeldatud lastel läbi viidud retrospektiivses uuringus FDPX-IJS-7001. Ligikaudu 60% patsientidest ei vajanud ravi käigus annuse kohandamist, et saavutada fondapariinuks terapeutiline kontsentratsioon veres (0,5...1,0 mg/l); ligikaudu 20% vajas annuse kohandamist ühel korral, 11% vajas annuse kohandamist kahel korral ja ligikaudu 10% vajas ravi jooksul rohkem kui kahel korral annuse kohandamist, et saavutada fondapariinuks terapeutiline kontsentratsioon (vt tabel 3).

Tabel 3. Annuste kohandused uuringus FDPX-IJS-7001

Fondapariinuksipõhine Xa-vastane kontsentratsioon (mg/l)	Annuse kohandamine
< 0,3	Suurendada annust 0,03 mg/kg võrra
0,3...0,49	Suurendada annust 0,01 mg/kg võrra
0,5...1	Mitte muuta
1,01...1,2	Vähendada annust 0,01 mg/kg võrra
> 1,2	Vähendada annust 0,03 mg/kg võrra

Üks kord ööpäevas subkutaanselt manustatava fondapariinuks farmakokineetikat, mõõdetuna faktor Xa vastase aktiivsusega, iseloomustati 24-l VTE-ga lapsel. Laste FK-mudel töötati välja, kombineerides laste FK-andmeid täiskasvanute andmetega. Populatsiooni FK-mudel näitas, et lastel saavutatud C_{maxss} ja C_{minss} olid ligikaudu võrdsed täiskasvanutel saavutatud C_{maxss} -i ja C_{minss} -iga, mis viitab sellele, et 0,1 mg/kg ööpäevas annustamisskeem on sobiv. Lisaks jäävad lastel täheldatud andmed täiskasvanute andmete 95% prognoosivahemikku, mis tõendab täiendavalt, et 0,1 mg/kg ööpäevas on lastele sobiv annus.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. Peale ortopeedilist operatsiooni fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas saanud > 75-aastastel patsientidel, määratud plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui < 65-aastastel patsientidel. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas peale ortopeedilist operatsiooni saanud patsientide seas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse

neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel.

Kehakaal - Fondapariinuksis plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9 % tõusu 10 kg kohta).

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Maksafunktsiooni häire - Pärast fondapariinuksis ühekordse subkutaanse annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidele vähenesid kogu (st seondunud ja seondumata) ravimi C_{max} ja AUC vastavalt 22% ja 39% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Fondapariinuksis madalam plasmakontsentratsioon oli tingitud vähenenud seondumisest ATIII-ga viimase madalama plasmakontsentratsiooni tõttu maksakahjustusega isikutel, mille tagajärjel suurenes fondapariinuksis renaalne kliirens. Seega võib arvata, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata fondapariinuksis kontsentratsioon ei muutu ning seetõttu ei ole farmakokineetika alusel vaja annust muuta.

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole fondapariinuksis farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva annustamisega ja reproduktsoonitoksilisuse loomuringud ei toonud esile mingit spetsiifilist riski, kuid ohutuse aspekti hindamiseks nad on ebapiisavad piiratud loomaliikide osaluse tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaassilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõel mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Arixtra 10 mg/0,8 ml on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit. Süsteleid on kahte tüüpi:

- violetse kolvi ja automaatse turvasüsteemiga süstel
- violetse kolvi ja manuaalse turvasüsteemiga süstel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Arixtra süstelite nõela kaitsev süsteem on loodud turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/206/015-017, 20
EU/1/02/206/031
EU/1/02/206/032
EU/1/02/206/035

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
SAKSAMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,3 ml) sisaldab 1,5 mg naatriumfondapariinuksit.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

Süstelahus, 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit. Võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/206/005 – 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/006 – 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/007 – 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/008 – 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

EU/1/02/206/024 – 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/025 – 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/026 – 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

arixtra 1,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml süstelahus
fondapariinuks Na

S.C.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,5 ml) sisaldab 2,5 mg naatriumfondapariinuksit.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

Süstelahus, 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne või intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit. Võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/206/001 – 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/002 – 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/003 – 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/004 – 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

EU/1/02/206/021 – 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/022 – 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/023 – 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

arixtra 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml süstelahus
fondapariinuks Na

s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 5 mg/0,4 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,4 ml) sisaldab 5 mg naatriumfondapariinuksit.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

Süstelahus, 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kehakaal alla 50 kg

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit. Võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/206/009 – 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/010 – 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/011 – 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/018 – 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

EU/1/02/206/027 – 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/028 – 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/033 – 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

arixtra 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Arixtra 5 mg/0,4 ml süstelahus
fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,6 ml) sisaldab 7,5 mg naatriumfondapariinuksit.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

Süstelahus, 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kehakaal 50...100 kg

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit. Võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/206/012 – 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/013 – 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/014 – 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/019 – 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

EU/1/02/206/029 – 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/030 – 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/034 – 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

arixtra 7,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml süstelahus
fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arixtra 10 mg/0,8 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,8 ml) sisaldab 10 mg naatriumfondapariinuksit.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

Süstelahus, 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kehakaal üle 100 kg

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit. Võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/206/015 – 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/016 – 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/017 – 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/020 – 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

EU/1/02/206/031 – 2 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/032 – 10 manuaalse turvasüsteemiga süstelit
EU/1/02/206/035 – 20 manuaalse turvasüsteemiga süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

arixtra 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Arixtra 10 mg/0,8 ml süstelahus
fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile
Arixtra 1,5 mg/0,3 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.4.

Infolehe sisukord:

- 1. Mis ravim on Arixtra ja milleks seda kasutatakse**
- 2. Mida on vaja teada enne Arixtra kasutamist**
- 3. Kuidas Arixtra't kasutada**
- 4. Võimalikud kõrvaltoimed**
- 5. Kuidas Arixtra't säilitada**
- 6. Pakendi sisu ja muu teave**

1. Mis ravim on Arixtra ja milleks seda kasutatakse

Arixtra on ravim, mis aitab ära hoida veresoontes moodustuvate verehüüvete tekke (antitrombootiline ravim).

Arixtra sisaldab sünteetilist ühendit nimetusega naatriumfondapariinuks. See takistab hüübimisfaktor Xa („kümme-A”) toimet veres ja hoiab seeläbi ära ebasoovitavate verehüüvete (tromboosi) tekke veresoontes.

Arixtra't kasutatakse:

- verehüüvete tekke vältimiseks jala või kopsu veresoontes pärast ortopeedilisi operatsioone (nt puusalu- või põlveoperatsiooni) või kõhuõõneoperatsiooni
- verehüüvete tekke vältimiseks piiratud liikuvusega ägeda haiguse ajal ja selle järgselt.
- verehüüvete raviks veresoontes, mis on jalgadel nahapinna läheduses (*pindmise veenide tromboos*)

2. Mida on vaja teada enne Arixtra kasutamist

Arixtra't ei tohi kasutada

- kui te olete naatriumfondapariinuks või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on ulatuslikud verejooksud
- kui teil on bakteriaalne südamepõletik
- kui teil on väga raske neeruhaigus

→ **Rääkige oma arstiga**, kui te arvate, et midagi eelnevast kehtib teie kohta. Sellisel juhul **ei tohi** te Arixtra't kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Arixtra kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on varem esinenud tüsistusi ravi ajal hepariini või hepariinilaadsete ravimitega, mis põhjustavad vere trombotsüütide ehk vereliistakute arvu vähenemist (hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniat)
- kui teil on kontrollimatu verejooksu (*hemorraagia*) risk, nt:
 - maohaavand
 - veritsushäired
 - hiljutine koljusisene (*intrakraniaalne*) verejooks
 - hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon
- kui teil on raske maksahaigus
- kui teil on neeruhaigus
- kui te olete 75-aastane või eakam
- kui te kaalute vähem kui 50 kg

→ Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.

Lapsed ja noorukid

Arixtra't ei ole uuritud lastel ja alla 17-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Arixtra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Arixtra toimet ja vastupidi.

Rasedus ja imetamine

Arixtra't tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Arixtra-ravi ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Arixtra sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab alla 23 mg naatriumit igas annuses ning on seetõttu praktiliselt naatriumivaba.

ARIXTRA süstel sisaldab lateksit

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit, mis võib lateksi suhtes tundlikel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

➔ Öelge oma arstile enne Arixtra kasutamist, kui te olete lateksile allergiline.

3. Kuidas Arixtra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on 2,5 mg üks kord päevas, mis süstitakse iga päev umbes samal ajal.

Kui teil on neeruhaigus, võidakse annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas.

Kuidas Arixtra't manustatakse

- *Arixtra't manustatakse nahaaluse süste teel (subkutaanselt) nahavolti alakõhu piirkonnas. Ravim on süstelistes, mis sisaldavad täpset annust, mida te vajate. Saadaval on erinevad 2,5 mg ja 1,5 mg annuseid sisaldavad süstetid. Aste-astmelised juhised on toodud infolehe lõpus.*
- **Ärge süstige Arixtra't lihasesse.**

Kui kaua tuleb Arixtra't kasutada

Te peate ravi Arixtra'ga jätkama seni kui arst on teile seda öelnud, sest Arixtra hoiab ära raske tüsistuse tekkimise.

Kui te süstite liiga palju Arixtra't

Võtke ühendust arsti või apteekriga niipea kui võimalik, sest teil on suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Kui te unustate Arixtra't kasutada

- **Manustage annus niipea kui meelde tuleb. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.**
- **Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige arstilt või apteekrilt.**

Ärge lõpetage Arixtra kasutamist ilma arsti soovituseta

Kui te lõpetate ravi enne, kui arst teile seda ütleb, ähvardab teid risk verehüübe tekkeks teie jala- või kopsuveenis. **Võtke enne ravi katkestamist arsti või apteekriga ühendust.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Jälgimist vajavad seisundid

Raskekujulised allergilised reaktsioonid (anafülaksia): need esinevad Arixtra't kasutavatel inimestel väga harva (kuni ühel 10000st). Nähud on:

- tursed, mõnikord näos ja suu ümber (angioödeem), mis põhjustavad neelamis- ja hingamisraskusi
- kollaps.

➔ Kui teil tekivad need nähud, **võtke koheselt arstiga ühendust. Lõpetage Arixtra kasutamine.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel juhul 100** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- **veritsus** (näiteks operatsioonikohast, olemasolevast maohaavandist, ninaverejooks, igemete veritsus, veri uriinis, vere köhimine, veritsus silmadest, veritsus liigeseõõnes, sisemine verejooks emakas)
- **lokaliseerunud vere kogunemine** (organis/kehakoes)
- **aneemia** ehk kehveresus (punaverelibledede arvu langus)
- **verevalumite teke**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 100** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- turse (ödeem)
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- valu
- valu rinnus
- hingeldus
- lööve või nahasügelus
- eritus operatsioonihaavast
- palavik
- trombotsüütide ehk vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu vähenemine või suurenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvaesinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 1000** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- allergiline reaktsioon (sh sügelus, turse, lööve)
- sisemine veritsus peaaigus, maksas või kõhus
- kolju- või kõhuõõnesisene verejooks
- ärevus või segasus
- minestus või pearinglus, madal vererõhk
- uimasus või väsimus
- nahapunetus
- köha
- jala- või kõhuvalu
- kõhulahtisus või kõhukinnisus
- seedehäire
- valu ja turse süstekohas
- haavainfektsioon
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres
- mittevalgulise lämmastiku sisalduse suurenemine veres
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- valu ülakõhus või kõrvetised

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimest võite ka ise teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arixtra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida sügavkülmas
- Arixtra't ei ole vaja hoida külmkapis.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil
- kui märkate lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust
- kui märkate, et süstel on kahjustunud
- kui te olete süsteli avanud, kuid ei kasuta seda otsekohe.

Süstelite hävitamine:

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arixtra sisaldab

- Toimeaine on 1,5 mg naatriumfondapariinuksit 0,3 ml süstelahuses.
- Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ning vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH korrigeerimiseks (vt lõik 2).

Arixtra ei sisalda ühtegi loomset päritolu materjali.

Kuidas Arixtra välja näeb ja pakendi sisu

Arixtra on selge ja värvitu süstelahus, mis on turvasüsteemiga varustatud ühekordselt kasutatavas süstelis, aitamaks vältida nõelatorke kahjustusi manustamisjärgselt. Arixtra on saadaval 2, 7, 10 ja 20 süstelit pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

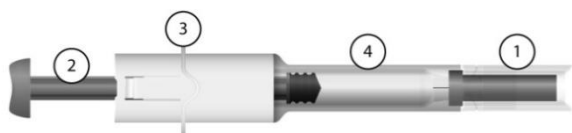
Turvasüsteli tüübid

Arixtra puhul kasutatakse kahte tüüpi turvasüsteleid, mille eesmärk on kaitsta süstimisjärgse nõelatorke vigastuse eest. Ühte tüüpi süstelil on **automaatne** ja teisel tüübil **manuaalne** nõelakaitse süsteem.

Süstelite osad:

- ① Nõelakaitse
- ② Kolb
- ③ Sõrmetugi
- ④ Turvaümbris

Pilt 1. Automaatse nõelakaitse süsteemiga süstel

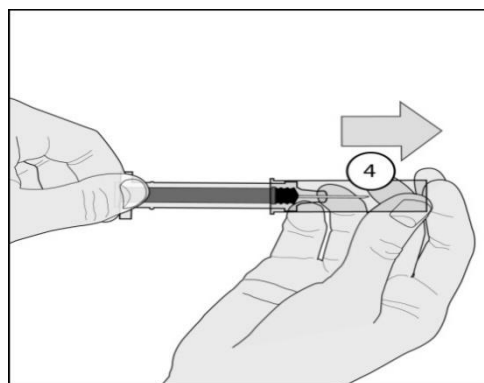


Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel

Pilt 2. Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel



Pilt 3. Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel, kus PÄRAST KASUTAMIST tõmmatakse turvaümbris üle nõela



ARIXTRA KASUTAMISE ASTE-ASTMELISED JUHISED

Kasutamisinstruktsioon

Need juhised kehtivad mõlemat tüüpi (nii automaatse kui manuaalse nõelakaitse süsteemiga) süstelite puhul. Kui juhised on süstelite kohta erinevad, on need selgelt välja toodud.

1. Pese oma käed hoolikalt seebi ja veega. Kuivata käterätiga.

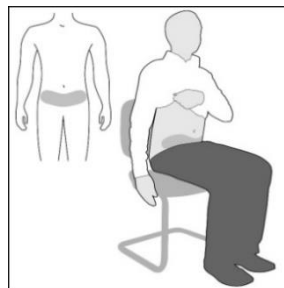
2. Eemalda süstel pakendist ja kontrolli:

- kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud
- kas lahus on selge ja värvitu ega sisalda võõrosakesi
- kas süstelit ei ole avatud ega kahjustatud

3. Istu või lama mugavas asendis.

Vali koht kõhu alaosas, vähemalt 5 cm nabast allpool (pilt A). Igaks süstekorraks kasutage **kordamööda vasakut ja paremat alakõhu poolt**. See aitab vähendada ebamugavust süstekohas.

Kui alakõhu piirkonda süstimine ei ole võimalik, pidage juhiste saamiseks nõu arsti või õega.



Pilt A

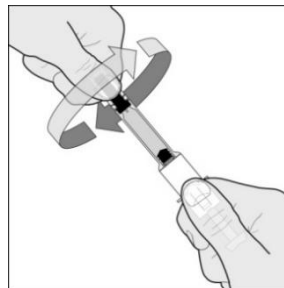
4. Puhasta süstekoht alkoholiga niisutatud tupsuga.

5. Eemalda nõelakaitse, keerates seda esmalt (pilt B1) ja tõmmates siis selle otse süsteli otsast piki süstlaliini ära (pilt B2).

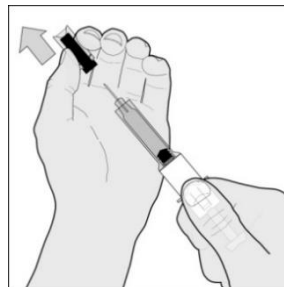
Hävita nõelakaitse.

Oluline märkus

- Ära puuduta nõela ega lase sellel puutuda vastu mistahes muud pinda enne süstimist.
- Väikese õhumulli olemasolu süstelis on normaalne. **Ära püüa seda õhumulli enne süstimist eemaldada** - vastasel juhul võite kaotada osa ravimist.

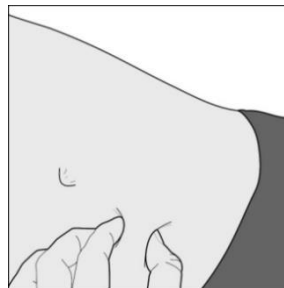


Pilt B1



Pilt B2

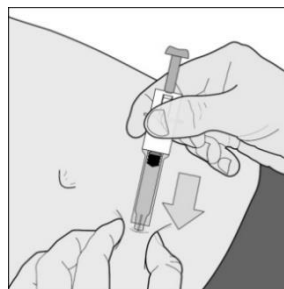
6. Pigista õrnalt puhastatud nahka, et tekiks volt. Hoia nahavolti pöidla ja nimetissõrme vahel kogu süstimise aja (pilt C).



Pilt C

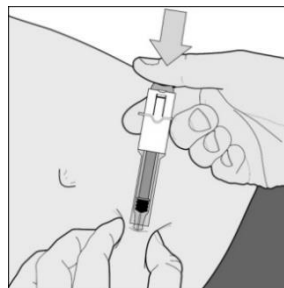
7. Hoia süstelit tugevalt sõrmetugedest.

Sisesta nõel õige nurga all kogupikkuses nahavolti (pilt D).



Pilt D

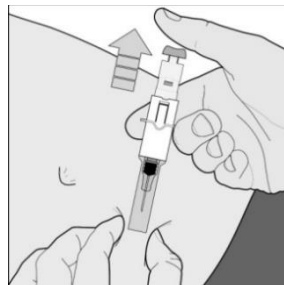
8. Süsti KOGU süsteli sisu, vajutades kolbi nii sügavale kui see läheb (pilt E).



Pilt E

Automaatse süsteemiga süstel

9. Vabasta kolb ja nõel tõmbub automaatselt nahast välja ning kattub turvakattega, kuhu nõel jääb püsivalt lukku (pilt F).



Pilt F

Manuaalse süsteemiga süstel

9. Pärast süstimist hoia süstelit ühes käes, hoides kinni turvaümbrisest, teise käega võta kinni sõrmetoest ja tõmba kindlalt tagasi. See vabastab ümbrise. Lükka ümbris üle süsteli, kuni see lukustub nõela ümbritsevas asendis. Seda on näidatud pildil 3 selle juhendi alguses.

Ärge visake kasutatud süstelit ära koos majapidamisprügiga. Hävitage kasutatud süstel, nagu arst või apteeker on juhendanud.

Pakendi infoleht: teave patsiendile
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Arixtra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Arixtra kasutamist
3. Kuidas Arixtra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arixtra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arixtra ja milleks seda kasutatakse?

Arixtra on ravim, mis aitab ära hoida veresoontes moodustuvate verehüüvete tekke (antitrombootiline ravim).

Arixtra sisaldab sünteetilist ühendit nimetusega naatriumfondapariinuks. See takistab hüübimisfaktor Xa („kümme-A”) toimet veres ja hoiab seeläbi ära ebasoovitavate verehüüvete (tromboosi) tekke veresoontes.

Arixtra't kasutatakse:

- verehüüvete tekke vältimiseks jala veresoontes või kopsudes pärast ortopeedilisi operatsioone (nt puusaluu- või põlveoperatsiooni) või kõhuõõneoperatsiooni
- verehüüvete tekke vältimiseks piiratud liikuvusega ägeda haiguse ajal ja selle järgselt
- teatud tüüpi südamelihase infarkti ja raskekujulise stenokardia (valu, mida põhjustab südame pärgarterite ahenemine).
- verehüüvete raviks veresoontes, mis on jalgadel nahapinna läheduses (pindmise veenide tromboos)

2. Mida on vaja teada enne Arixtra kasutamist

Arixtra't ei tohi kasutada

- kui te olete naatriumfondapariinuks või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on ulatuslikud verejooksud
- kui teil on bakteriaalne südamepõletik
- kui teil on väga raske neeruhaigus

→ **Rääkige oma arstiga**, kui te arvate, et midagi eelnevast kehtib teie kohta. Sellisel juhul **ei tohi** te Arixtra't kasutada.

Hoiatused ja ettevaatuabinõud

Enne Arixtra kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on varem esinenud tüsistusi ravi ajal hepariini või hepariinilaadsete ravimitega, mis põhjustavad vere trombotsüütide ehk vereliistakute arvu vähenemist (hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniat)
- kui teil on kontrollimatu verejooksu (*hemorraagia*) risk, nt:
 - maohaavand
 - veritsushäired
 - hiljutine koljusisene (*intrakraniaalne*) verejooks
 - hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon
- kui teil on raske maksahaigus
- kui teil on neeruhaigus
- kui te olete 75-aastane või eakam
- kui te kaalute vähem kui 50 kg

→ Öelge oma arstile, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta.

Lapsed ja noorukid

Arixtra't ei ole uuritud lastel ja alla 17-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Arixtra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Arixtra toimet või vastupidi.

Rasedus ja imetamine

Arixtra't tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Arixtra-ravi ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Arixtra sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab alla 23 mg naatriumit igas annuses ning on seetõttu praktiliselt naatriumivaba.

ARIXTRA süstel võib sisaldada lateksit

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit, mis võib lateksi suhtes tundlikel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

➔ Öelge oma arstile enne Arixtra kasutamist, kui te olete lateksile allergiline.

3. Kuidas Arixtra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on 2,5 mg üks kord päevas, mis süstitakse iga päev umbes samal ajal.

Kui teil on neeruhaigus, võidakse annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas.

Kuidas Arixtra't manustatakse

- *Arixtra manustatakse nahaaluse süste teel (subkutaanselt) nahavolti alakõhu piirkonnas. Ravim on süstelistes, mis sisaldavad täpset annust, mida te vajate. Saadaval on erinevad 2,5 mg ja 1,5 mg annuseid sisaldavad süstetid. Aste-astmelised juhised on toodud infolehe lõpus. Teatud südamelihase infarkti vormide puhul võib tervishoiutöötaja manustada esimese annuse veeni (intravenoosselt).*
- *Ärge süstige Arixtra't lihasesse.*

Kui kaua tuleb Arixtra't kasutada

Te peate ravi Arixtra'ga jätkama seni kui arst on teile seda öelnud, sest Arixtra hoiab ära raske tüsistuse tekkimise.

Kui te süstite liiga palju Arixtra't

Võtke ühendust arsti või apteekriga niipea kui võimalik, sest teil on suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Kui te unustate Arixtra't kasutada:

- **Manustage annus niipea kui meelde tuleb. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.**
- **Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige arstilt või apteekrilt.**

Ärge lõpetage Arixtra kasutamist ilma arsti soovituseta

Kui te lõpetate ravi enne, kui arst teile seda ütleb, ähvardab teid risk verehüübe tekkeks teie jala- või kopsuveenis. **Võtke enne ravi katkestamist arsti või apteekriga ühendust.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Jälgimist vajavad seisundid

Raskekujulised allergilised reaktsioonid (anafülaksia): need esinevad Arixtra't kasutavatel inimestel väga harva (kuni ühel 10000st). Nähud on:

- tursed, mõnikord näos ja suu ümber (angioödeem), mis põhjustavad neelamis- ja hingamisraskusi
 - kollaps.
- ➔ Kui teil tekivad need nähud, **võtke koheselt arstiga ühendust. Lõpetage Arixtra kasutamine.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel juhul 100** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- **veritsus** (näiteks operatsioonikohast, olemasolevast maohaavandist, ninaverejooks, igemete veritsus, veri uriinis, vere köhimine, veritsus silmadest, veritsus liigeseõõnes, sisemine verejooks emakas)
- **lokaliseerunud vere kogunemine** (organis/kehakoes)
- **aneemia** ehk kehveresus (punaverelibledede arvu langus)
- **verevalumite teke**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 100** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- turse (ödeem)
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- valu
- valu rinnus
- hingeldus
- lööve või nahasügelus
- eritus operatsioonihaavast
- palavik
- trombotsüütide ehk vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu vähenemine või suurenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvaesinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 1000** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- allergiline reaktsioon (sh sügelus, turse, lööve)
- sisemine veritsus ajus, maksas või kõhus
- kolju- või kõhuõõnesisene verejooks
- ärevus või segasus
- minestus või pearinglus, madal vererõhk
- uimasus või väsimus
- nahapunetus
- köha
- jala- või kõhuvalu
- kõhulahtisus või kõhukinnisus
- seedehäire
- valu ja turse süstekohas
- haavainfektsioon
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres
- mittevalgulise lämmastiku sisalduse suurenemine veres
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- valu ülakõhus või kõrvetised

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimest võite ka ise teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arixtra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida sügavkülmas
- Arixtra't ei ole vaja hoida külmkapis.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil
- kui märkate lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust
- kui märkate, et süstel on kahjustunud
- kui te olete süsteli avanud, kuid ei kasuta seda otsekohe.

Süstelite hävitamine:

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arixtra sisaldab

- Toimeaine on 2,5 mg naatriumfondapariinuksit 0,5 ml süstelahuses.
- Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ning vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH korrigeerimiseks (vt lõik 2).

Arixtra ei sisalda ühtegi loomset päritolu materjali.

Kuidas Arixtra välja näeb ja pakendi sisu

Arixtra on selge ja värvitu süstelahus, mis on turvasüsteemiga varustatud ühekordselt kasutatavas süstelis, aitamaks vältida nõelatorke kahjustusi manustamisjärgselt. Arixtra on saadaval 2, 7, 10 ja 20 süstelit pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

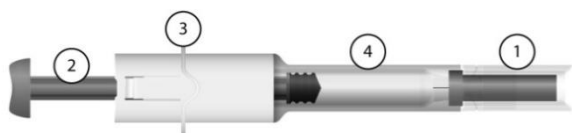
Turvasüsteli tüübid

Arixtra puhul kasutatakse kahte tüüpi turvasüsteleid, mille eesmärk on kaitsta süstimisjärgse nõelatorke vigastuse eest. Ühte tüüpi süstelil on **automaatne** ja teisel tüübil **manuaalne** nõelakaitse süsteem.

Süstelite osad:

- ① Nõelakaitse
- ② Kolb
- ③ Sõrmetugi
- ④ Turvaümbris

Pilt 1. Automaatse nõelakaitse süsteemiga süstel

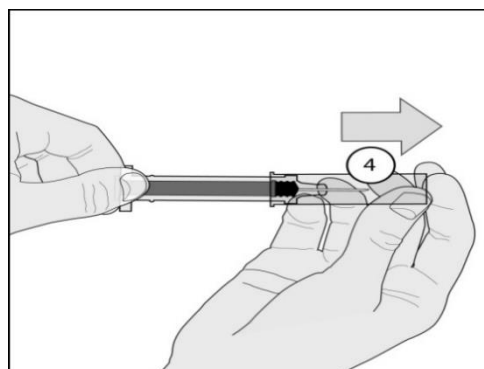


Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel

Pilt 2. Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel



Pilt 3. Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel, kus PÄRAST KASUTAMIST tõmmatakse turvaümbris üle nõela



ARIXTRA KASUTAMISE ASTE-ASTMELISED JUHISED

Kasutamisejuhend

Need juhised kehtivad mõlemat tüüpi (nii automaatse kui manuaalse nõelakaitse süsteemiga) süstelite puhul. Kui juhised on süstelite kohta erinevad, on need selgelt välja toodud.

1. Pese oma käed hoolikalt seebi ja veega. Kuivata käterätiga.

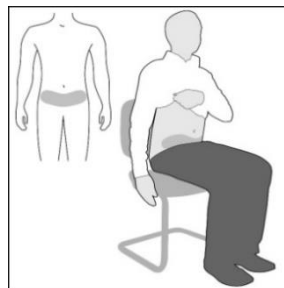
2. Eemalda süstel pakendist ja kontrolli:

- kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud
- kas lahus on selge ja värvitu ega sisalda võõrosakesi
- kas süstelit ei ole avatud ega kahjustatud

3. Istu või lama mugavas asendis.

Vali koht kõhu alaosas, vähemalt 5 cm nabast allpool (pilt A). Igaks süstekorraks kasutage **kordamööda vasakut ja paremat alakõhu poolt**. See aitab vähendada ebamugavust süstekohas.

Kui alakõhu piirkonda süstimine ei ole võimalik, pidage juhiste saamiseks nõu arsti või õega.



Pilt A

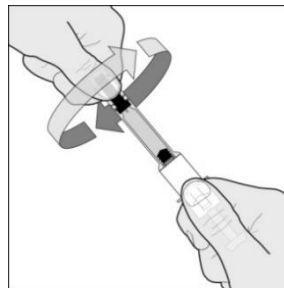
4. Puhasta süstekoht alkoholis niisutatud tupsuga.

5. Eemalda nõelakaitse, keerates seda esmalt (pilt B1) ja tõmmates siis selle otse süsteli otsast piki süstlaliini ära (pilt B2).

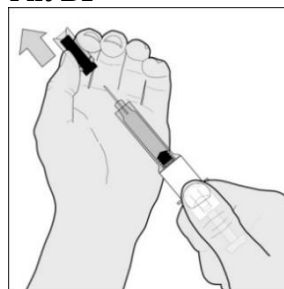
Hävita nõelakaitse.

Oluline märkus

- Ärge puuduta nõela ega lase sellel puutuda vastu mistahes muud pinda enne süstimist.
- Väikese õhumulli olemasolu süstelis on normaalne. **Ära püüa seda õhumulli enne süstimist eemaldada** - vastasel juhul võite kaotada osa ravimist.

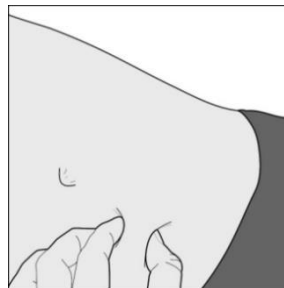


Pilt B1



Pilt B2

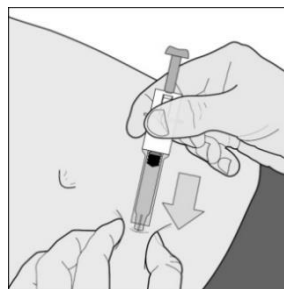
6. Pigista õrnalt puhastatud nahka, et tekiks volt. Hoia nahavolti pöidla ja nimetissõrme vahel kogu süstimise aja (pilt C).



Pilt C

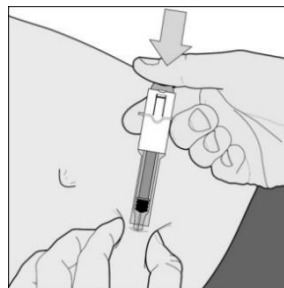
7. Hoia süstelit tugevalt sõrmetugedest.

Sisesta nõel õige nurga all kogupikkuses nahavolti (pilt D).



Pilt D

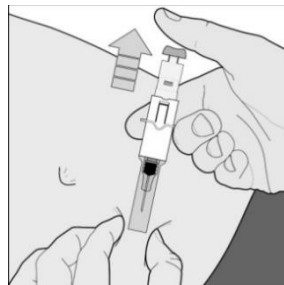
8. Süsti KOGU süsteli sisu, vajutades kolbi nii sügavale kui see läheb (pilt E).



Pilt E

Automaatse süsteemiga süstel

9. Vabasta kolb ja nõel tõmbub automaatselt nahast välja ning kattub turvakattega, kuhu nõel jääb püsivalt lukku (pilt F).



Pilt F

Manuaalse süsteemiga süstel

9. Pärast süstimist hoia süstelit ühes käes, hoides kinni turvaümbrisest, teise käega võta kinni sõrmetoest ja tõmba kindlalt tagasi. See vabastab ümbrise. Lükka ümbris üle süsteli, kuni see lukustub nõela ümbritsevas asendis. Seda on näidatud pildil 3 selle juhendi alguses.

Ärge visake kasutatud süstelit ära koos majapidamisprügiga. Hävitage kasutatud süstel, nagu arst või apteeker on juhendanud.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Arixtra 5 mg/0,4 ml süstelahus
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml süstelahus
Arixtra 10 mg/0,8 ml süstelahus
naatriumfondapariinuks

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Arixtra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Arixtra kasutamist
3. Kuidas Arixtra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arixtra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arixtra ja milleks seda kasutatakse

Arixtra on ravim, mis aitab ära hoida veresoontes moodustuvate verehüüvete tekke (antitrombootiline ravim).

Arixtra sisaldab sünteetilist ühendit nimetusega naatriumfondapariinuks. See takistab hüübimisfaktor Xa („kümme-A”) toimet veres ja hoiab seeläbi ära ebasoovitavate verehüüvete (tromboosi) tekke veresoontes.

Arixtra't kasutatakse jäsemete veresoontes tekkinud verehüüvetega (süvaveenide tromboos) ja/või kopsudes tekkinud verehüüvetega (kompsuembol) täiskasvanute raviks.

2. Mida on vaja teada enne Arixtra kasutamist

Arixtra't ei tohi kasutada

- kui te olete naatriumfondapariinuksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on ulatuslikud verejooksud
- kui teil on bakteriaalne südamepõletik
- kui teil on väga raske neeruhaigus

→ **Rääkige oma arstiga**, kui te arvate, et midagi eelnevast kehtib teie kohta. Sellisel juhul **ei tohi** te Arixtra't kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Arixtra kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on varem esinenud tüsistusi ravi ajal hepariini või hepariinilaadsete ravimitega, mis põhjustavad vere trombotsüütide ehk vereliistakute arvu vähenemist (hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniat)
- kui teil on kontrollimatu verejooksu (*hemorraagia*) risk, nt:
 - maohaavand
 - veritsushäired
 - hiljutine koljusisene (*intrakraniaalne*) verejooks
 - hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon
- kui teil on raske maksahaigus
- kui teil on neeruhaigus
- kui te olete 75-aastane või eakam
- kui te kaalute vähem kui 50 kg

→ Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.

Lapsed ja noorukid

Arixtra't ei ole uuritud lastel ja alla 17-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Arixtra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Arixtra toimet ja vastupidi.

Rasedus ja imetamine

Arixtra't tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Arixtra-ravi ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Arixtra sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab alla 23 mg naatriumit igas annuses ning on seetõttu praktiliselt naatriumivaba.

ARIXTRA süstel sisaldab lateksit

Süsteli nõelakaitse sisaldab lateksit, mis võib lateksi suhtes tundlikel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

➔ Öelge oma arstile enne Arixtra kasutamist, kui te olete lateksile allergiline.

3. Kuidas Arixtra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie kehakaal	Tavaline annus
Alla 50 kg	5 mg üks kord päevas
50...100 kg	7,5 mg üks kord päevas
Üle 100 kg	10 mg üks kord päevas. Mõõduka neeruhaiguse korral võib seda annust vähendada 7,5 mg-ni üks kord päevas.

Ravimit tuleb süstida iga päev umbes samal kellaajal.

Kuidas Arixtra't manustatakse

- *Arixtra't manustatakse nahaaluse süste teel (subkutaanselt) nahavolti alakõhu piirkonnas. Ravim on süstelistes, mis sisaldavad täpset annust, mida te vajate. Saadaval on erinevad 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg annuseid sisaldavad süstelid. Aste-astmelised juhised on toodud infolehe lõpus.*
- **Ärge** süstige Arixtra't lihasesse.

Kui kaua tuleb Arixtra't kasutada

Te peate ravi Arixtra'ga jätkama seni kui arst on teile seda öelnud, sest Arixtra hoiab ära raske tüsistuse tekkimise.

Kui te süstite liiga palju Arixtra't

Võtke ühendust arsti või apteekriga niipea kui võimalik, sest teil on suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Kui te unustate Arixtra't kasutada

- **Manustage annus niipea kui meelde tuleb. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.**
- **Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige arstilt või apteekrilt.**

Ärge lõpetage Arixtra kasutamist ilma arsti soovituseta

Kui te lõpetate ravi enne, kui arst teile seda ütleb, ei pruugi verehüübe ravi olla piisav ning teid ähvardab ka risk uue verehüübe tekkeks teie jala- või kopsuveenis. **Võtke enne ravi katkestamist ühendust arsti või apteekriga.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Jälgimist vajavad seisundid

Raskekujulised allergilised reaktsioonid (anafülaksia): need esinevad Arixtra't kasutavatel inimestel väga harva (kuni ühel 10000st). Nähud on:

- tursed, mõnikord näos ja suu ümber (angioödeem), mis põhjustavad neelamis- ja hingamisraskusi
 - kollaps.
- ➔ Kui teil tekivad need nähud, **võtke koheselt arstiga ühendust. Lõpetage Arixtra kasutamine.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel juhul 100** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- **veritsus** (näiteks operatsioonikohast, olemasolevast maohaavandist, ninaverejooks, igemete veritsus, veri uriinis, vere köhimine, veritsus silmadest, veritsus liigeseõõnes, sisemine verejooks emakas)
- **lokaliseerunud vere kogunemine** (organis/kehakoes)
- **anemia** ehk kehvrerisus (vere punaliblede arvu vähenemine)
- **verevalumite teke**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 100** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- turse (ödeem)
- peavalu
- valu
- valu rinnus
- hingeldus
- lööve või naha sügelus
- eritus operatsioonihaavast
- palavik
- iiveldus või oksendamine
- trombotsüütide ehk vereliistakute (vere hüübimises osalevad rakud) arvu vähenemine või suurenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Harvaesinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 1000** Arixtra'ga ravi saava inimese kohta.

- allergiline reaktsioon (sh sügelus, turse, lööve)
- sisemine veritsus peaaigus, maksas või kõhus
- kolju- või kõhuõõnesisene verejooks
- ärevus või segasus
- minestus või pearinglus, madal vererõhk
- uimasus või väsimus
- naha punetus
- köha
- süstekoha valu ja turse
- haavainfektsioon
- mittevalgulise lämmastiku sisalduse suurenemine veres
- jala- või kõhuvalu
- seedehäired
- kõhulahtisus või –kinnisus
- vere bilirubiinisalduse (aine, mida toodetakse maksas) suurenemine
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- valu ülakõhus või kõrvetised

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimest võite ka ise teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arixtra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida sügavkülmas
- Arixtra't ei ole vaja hoida külmkapis.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil
- kui märkate lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust
- kui märkate, et süstel on kahjustunud
- kui te olete süsteli avanud, kuid ei kasuta seda otsekohe.

Süstelite hävitamine:

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arixtra sisaldab

Toimeaine on:

- 5 mg naatriumfondapariinuksit 0,4 ml süstelahuses
- 7,5 mg naatriumfondapariinuksit 0,6 ml süstelahuses
- 10 mg naatriumfondapariinuksit 0,8 ml süstelahuses

Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ning vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH korrigeerimiseks (vt lõik 2).

Arixtra ei sisalda ühtegi loomset päritolu materjali.

Kuidas Arixtra välja näeb ja pakendi sisu

Arixtra on selge ja värvitu või kergelt kollakas süstelahus, mis on turvasüsteemiga varustatud süstelis, aitamaks vältida nõelatorke kahjustusi manustamisjärgselt.

Arixtra on saadaval 2, 7, 10 ja 20 süstelit pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Iirimaa

Tootja:

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

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

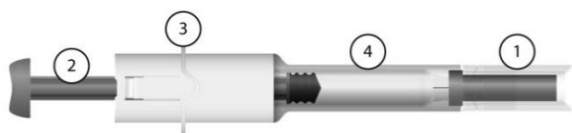
Turvasüsteli tüübid

Arixtra puhul kasutatakse kahte tüüpi turvasüsteleid, mille eesmärk on kaitsta süstimisjärgse nõelatorke vigastuse eest. Ühte tüüpi süstelil on **automaatne** ja teisel tüübil **manuaalne** nõelakaitse süsteem.

Süstelite osad:

- ① Nõelakaitse
- ② Kolb
- ③ Sõrmetugi
- ④ Turvaümbris

Pilt 1. Automaatse nõelakaitse süsteemiga süstel

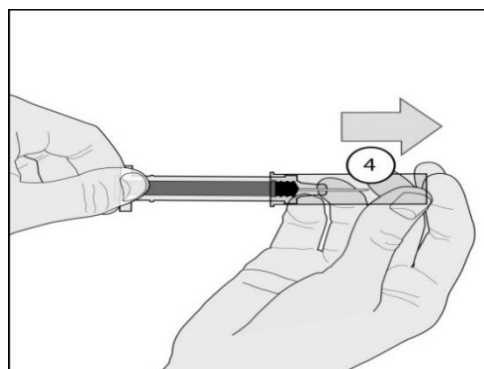


Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel

Pilt 2. Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel



Pilt 3. Manuaalse nõelakaitse süsteemiga süstel, kus PÄRAST KASUTAMIST tõmmatakse turvaümbris üle nõela



ARIXTRA KASUTAMISE ASTE-ASTMELISED JUHISED

Kasutamisejuhend

Need juhised kehtivad mõlemat tüüpi (nii automaatse kui manuaalse nõelakaitse süsteemiga) süstelite puhul. Kui juhised on süstelite kohta erinevad, on need selgelt välja toodud.

1. Pese oma käed hoolikalt seebi ja veega. Kuivata käterätiga.

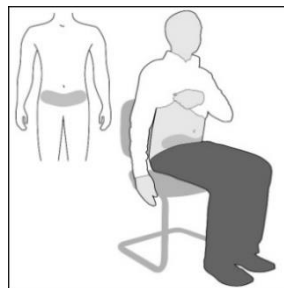
2. Eemalda süstel pakendist ja kontrolli:

- kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud
- kas lahus on selge ja värvitu ega sisalda võõrosakesi
- kas süstelit ei ole avatud ega kahjustatud

3. Istu või lama mugavas asendis.

Vali koht kõhu alaosas, vähemalt 5 cm nabast allpool (pilt A). Igaks süstekorraks kasutage **kordamööda vasakut ja paremat alakõhu poolt**. See aitab vähendada ebamugavust süstekohas.

Kui alakõhu piirkonda süstimine ei ole võimalik, pidage juhiste saamiseks nõu arsti või õega.



Pilt A

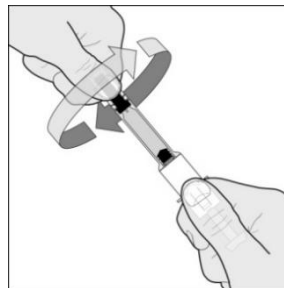
4. Puhasta süstekoht alkoholisisaldusega niisutatud tupsuga.

5. **Eemalda nõelakaitse**, keerates seda esmalt (pilt B1) ja tõmmates siis selle otse süsteli otsast piki süstlaliini ära (pilt B2).

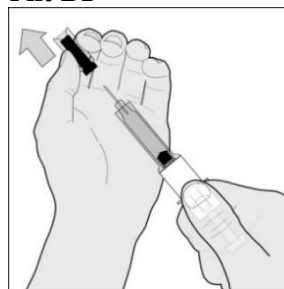
Hävita nõelakaitse.

Oluline märkus

- **Ärge puuduta nõela** ega lase sellel puutuda vastu mistahes muud pinda enne süstimist.
- Väikese õhumulli olemasolu süstelis on normaalne. **Ära püüa seda õhumulli enne süstimist eemaldada** - vastasel juhul võite kaotada osa ravimist.

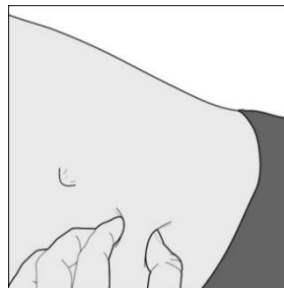


Pilt B1



Pilt B2

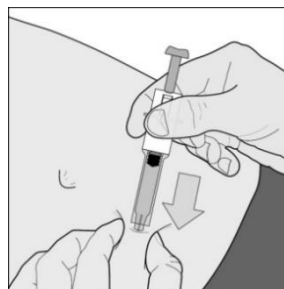
6. **Pigista õrnalt puhastatud nahka, et tekiks volt.** Hoia nahavolti pöidla ja nimetissõrme vahel kogu süstimise aja (pilt C).



Pilt C

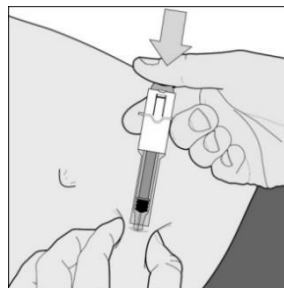
7. Hoia süstelit tugevalt sõrmetugedest.

Sisesta nõel õige nurga all kogupikkuses nahavolti (pilt D).



Pilt D

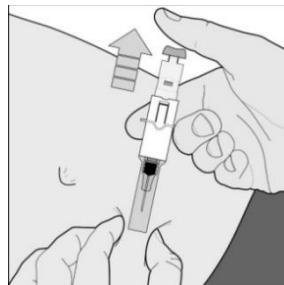
8. Süsti KOGU süsteli sisu, vajutades kolbi nii sügavale kui see läheb (pilt E).



Pilt E

Automaatse süsteemiga süstel

9. Vabasta kolb ja nõel tõmbub automaatselt nahast välja ning kattub turvakattega, kuhu nõel jääb püsivalt lukku (pilt F).



Pilt F

Manuaalse süsteemiga süstel

9. Pärast süstimist hoia süstelit ühes käes, hoides kinni turvaümbrisest, teise käega võta kinni sõrmetoest ja tõmba kindlalt tagasi. See vabastab ümbrise. Lükka ümbris üle süsteli, kuni see lukustub nõela ümbritsevas asendis. Seda on näidatud pildil 3 selle juhendi alguses.

Ärge visake kasutatud süstelit ära koos majapidamisprügiga. Hävitage kasutatud süstel, nagu arst või apteeker on juhendanud.